

Aus dem Max-Planck-Institut für Tierzucht und Tierernährung
Mariensee/Trenthorst

(ehem. Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. M. Witt)

und der Klinik für Klauentierkrankheiten und Fortpflanzungskunde
des Fachbereichs Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin

(Direktor: Prof. Dr. H. J. Heidrich)

WIRKUNGEN VON ACTH UND GLUCOCORTICOIDEN
AUF DEN OVULATIONSPROZESS BEIM SCHWEIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfrad von Rechenberg
aus Konradsdorf

Berlin 1973

Aus der Klinik für Klauentierkrankheiten und Fortpflanzungskunde
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. H.J. Heidrich
und dem Max-Planck-Institut für Tierzucht und Tierernährung
Mariensee/Trenthorst
ehem. Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Witt

WIRKUNGEN VON ACTH UND GLUCOCORTICOIDEN
AUF DEN OVULATIONSPROZESS BEIM SCHWEIN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfrad von Rechenberg
Tierarzt aus Konradsdorf

Berlin 1973

Journal-Nr. 796

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Vorsitzender: Prof. Dr. H. -J. Sinell
Referent: Prof. Dr. H. J. Heidrich
Korreferent: Prof. Dr. D. Rohloff

Tag der Promotion: 14.2.1973

Mit finanzieller Unterstützung durch die
Deutsche Forschungsgemeinschaft



INHALTSÜBERSICHT

	<u>Seite</u>
A. Einleitung	5
B. Literatur	6
I. Allgemeines über das Hypophysen-Nebennierensystem	6
1. Hormonphysiologischer Regelkreis	6
2. Funktion und Bau der Nebennierenrinde	9
II. Einfluß von Streß auf die Fortpflanzung verschiedener Tiere	10
III. Nebennierensystem und Fortpflanzungssystem	15
1. Einfluß des Nebennierensystems auf die Fortpflanzung des Menschen	16
2. Einfluß des Nebennierensystems auf die Fortpflanzung bei ♀ Nagern	17
a) Wirkung von ACTH	18
b) Einfluß von ACTH auf die stimulative Wirkung exogener Gonadotropine	19
c) Wirkung von ACTH auf die Fortpflanzung adrenalectomierter Tiere	20
d) Einfluß von Glucocorticoiden	21
e) Einfluß von adrenalen Androgenen	22
3. Einfluß von ACTH- und Glucocorticoidbehandlung auf die Fortpflanzung bei ♀ Haustieren	23
C. Eigene Untersuchungen	26
I. Material und Methode	26
II. Auswirkungen der Behandlung auf die Nebennierenrinde	31
III. Einfluß von Hitzestreß auf induzierte Ovulationen	33
IV. Einfluß von ACTH auf den Ovulationsprozeß	35
a) Wirkung des ACTH auf spontane Ovulationen	35
b) Wirkung des ACTH auf induzierte Ovulationen	38

	<u>Seite</u>
V. Einfluß von Glucocorticoiden auf den Ovulationsprozeß	41
a) Wirkung auf spontane Ovulationen	42
b) Wirkung auf induzierte Ovulationen	43
D. Diskussion	47
E. Zusammenfassung	53
F. Literaturverzeichnis	55

A. EINLEITUNG

Welche Faktoren den Ovulationsprozeß bei Haustieren stimulieren oder hemmen können, ist noch wenig erforscht. Das gilt besonders für die Wechselbeziehungen zwischen den Hormonen des Hypophysenvorderlappens. Zu diesem Problemkreis wurde in der folgenden Arbeit der Einfluß gesteigerter Nebennierenrinden-Funktion auf den Ovulationsprozeß untersucht. Experimentell wurden erhöhte Corticosteroid-Konzentrationen im Blut von Jungsauen durch Behandlungen mit ACTH und Glucocorticoid-Präparaten erzeugt, wobei möglichst noch ein physiologischer Wirkungsbereich eingehalten werden sollte. Die Behandlungen waren zudem auf einen relativ kurzen Zeitraum beschränkt, der die Periode des praeovulatorischen Follikelwachstums sowie die ovulatorische und in den meisten Fällen auch die postovulatorische Phase umfaßte. Die Behandlungen wurden einerseits bei zyklischen Jungsauen durchgeführt, bei denen die adrenocorticalen Wirkungen auf die durch endogene Gonadotropine gesteuerten "spontanen Ovulationen" untersucht werden sollten. Andererseits erhielten praepubereale Jungsauen ACTH bzw. Glucocorticoide gleichzeitig mit einem PMS/HCG-Kombinationspräparat, um deren Einfluß auf "induzierte Ovulationen" durch Gonadotropine zu studieren.

Für diese Untersuchungen schien das Schwein als Versuchstier besonders geeignet. So können bei ca. 90 % praepuberaler Jungsauen durch ein Gonadotropin-Präparat Ovulationen ausgelöst werden; die Ovulationen erfolgen dabei gut synchronisiert am 5. bis 6. Tag nach der Injektion; die Ovulationsrate beträgt im Mittel 11,7 Gelbkörper/Tier (SCHILLING u. MINAR, 1971). Zeitliche oder zahlenmäßige Abweichungen von dieser "Standardreaktion" müssen als Behandlungseffekte gewertet werden. Außerdem reagiert das Schwein bei hormonalen Imbalancen leicht mit Ovulationshemmung oder Zystenbildung (JÖCHLE, 1969), und seine besondere Streßanfälligkeit wurde verschiedentlich nachgewiesen (UNSHELM, 1970).

Gesteigerte Aktivität der Nebennierenrinde und Streß stehen in funktionaler Beziehung. SELYE (1939), der den Begriff "Streß" einführte und definierte, vermutete schon engere Zusammenhänge zwischen Streß und Fortpflanzungsgeschehen. Er glaubte, daß eine durch Streß stimulierte Hypophyse vermehrt das "lebenserhaltende" ACTH produziere und zwar auf Kosten der Gonadotropinsekretion. Tatsächlich werden beide Hormone in den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet, möglicherweise sogar im selben Zelltyp (LABHART, 1971). Über den Einfluß des adrenocorticalen Systems auf das Reproduktionssystem ist nach LIPTRAP (1970) bis heute aber nur wenig bekannt. Die Ergebnisse experimenteller Untersuchungen an Labortieren, noch dazu mit unphysiologisch hohen Dosierungen, haben zu keinen klaren Aussagen geführt. Auch Krankheitszustände beim Menschen, die mit einer erhöhten adrenocorticalen Aktivität verbunden sind und als Sterilitätsursache angesehen werden, haben für den hormonphysiologischen Wirkungsmechanismus nur geringen Aussagewert.

B. LITERATUR

I. Allgemeines über das Hypophysen-Nebennierensystem

1. Hormonphysiologischer Regelkreis

Das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) wird, wie die Gonadotropine, in den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet. Es stimuliert in erster Linie die Synthese der Glucocorticoide und die der Androgene der Nebennierenrinde. Die Steuerung der Konzentration der Corticosteroide im Plasma geschieht nach YATES und URQUART (1962) durch einen geschlossenen Regelkreis mit negativem feed-back und variabler Einstellung (siehe Abb. 1).

Tabelle 1: Sekretionsraten von Nebennierensteroiden beim Mensch
(nach FORSHAM, 1968) in 24 Std.

Cortisol	15 - 30 mg	Glucocorticoide
Corticosteron	2 - 5 mg	
Aldosteron	50 -150 µg	Mineralcorticoide
11-Desoxycorticosteron	Spuren	
Dehydroepiandrosteron	15 - 30 mg	Androgene
Delta 4 Androstendion	0 - 10 mg	
11 β Hydroxyandrostendion	0 - 10 mg	
Progesteron	0,4-0,8 mg	Progestine
Pregnenolon	0,5-0,8 mg	
17-Hydroxypregnenolon	0,2-0,4 mg	
Östradiol	Spuren	Östrogene

Tabelle 2: Sekretionsraten von Nebennierensteroiden juveniler
Schweine während einer Halothananästhesie in µg/NN/hr
(nach HEAP u. Mitarb., 1966)

	Schwein ♂ 14 kg	Schwein ♀ 13 kg	Schwein ♀ 17 kg
Cortisol	710-761	804-1566	
Corticosteron			
Aldosteron	6,8-8,4	7,5-22,2	
11 β OH Androstendion			14
Pregnenolon			10
Progesteron			13
11 β OH Progesteron			19

2. Funktion und Bau der Nebennierenrinde

Seit ARNOLD (1866) teilt man die Nebennierenrinde in drei Zonen ein: Zona glomerulosa, Zona fasciculata und Zona reticularis. Den Hauptteil der Nebennierenrinde nimmt die Zona fasciculata ein. Es handelt sich hierbei um radiär gestellte solide Zellsäulen, die zum Mark hin netzartigen Charakter annehmen und dann eine Zona reticularis aufbauen. Die Zellsäulen der Zona fasciculata verbreitern sich in der Peripherie durch Einlagerung hoher Zylinderzellen. Diese breiten Zellstränge gehen unter der Kapsel bogenförmig ineinander über. Diese periphere Zone wird als Zona glomerulosa bezeichnet. Die chromatinarmen Kerne der Rindenzellen liegen in einem wabigen Plasma, das verschiedene Lipide (Gemische von Neutralfett und Cholesterinverbindungen) in feiner Verteilung enthält. Die Lipidverteilung ist bei den einzelnen Spezies sehr unterschiedlich. Nach BACHMANN (1954) sind beim Schwein die äußeren Rindenabschnitte lipoidfrei. Diese Abschnitte gehören teilweise der Zona fasciculata an, die beim Schwein fast bis an die Kapsel reicht. Markwärts kommt es dann zunächst zu einer "verschwommenen Sudanophilie". Die Zona reticularis hebt sich von der Zona fasciculata und dem Mark durch ihre grobscholligen sudanpositiven Einschlüsse ab.

Bei Tieren, die unter dem Einfluß von Stressfaktoren stehen, kommt es zu Veränderungen in der Sudanophilie. In seiner grundlegenden Untersuchung stellt SELYE (1937) fest, daß es während der ersten 24 Stunden der Einwirkung eines solchen Faktors zu einem raschen Verlust der Lipide in der Nebennierenrinde kommt. Mit Ende des "Alarmstadiums" wird eine Zunahme des Lipidgehaltes zunächst in äußerst feinen Tröpfchen beobachtet. Dauert der Streß lange Zeit an, nimmt die Sudanophilie in den Zellen der Zona fasciculata weiter zu, und die Tröpfchen werden größer. Bei ACTH-Stimulation erfährt der Lipidgehalt ähnliche Veränderungen, die von BACHMANN (1954) ausführlich beschrieben werden. Nach ACTH-Applikation kommt es zunächst zu einem Abfall der Sudanophilie (Lipoiddiaprasie). Dies wird als Phase einer gesteigerten Synthese und Sekretion von Rinden-

steroiden angesehen. Bei länger dauernder Stimulation werden vermehrt Lipide eingelagert (Lipenchosis). Auch nach JONES (1957) verschwinden die Lipide nach ACTH-Stimulation aus dem größten Teil der Rinde. Nach exzessiver Stimulation nehmen die Nicht-Cholesterollipide in der inneren Zona fasciculata und Zona reticularis zu. JONES weist ferner darauf hin, daß Stimulation zu einer corticalen Hypertrophie und Hyperplasie führt. Zunächst vergrößern sich die Zellen der Zona fasciculata, danach setzen Zellteilungen ein, die zur Hyperplasie führen. Von diesen Veränderungen ist später auch die Zona reticularis betroffen. Nach WEXLER (1963) kommt es bei Ratten nach Behandlung mit Cortison und 9 alpha-fluorohydrocortison zu einer Reduzierung der Lipide.

II. Einfluß von Streß auf die Fortpflanzung verschiedener Tiere

SELYE (1937) hat eine Reihe von Belastungen - Muskelarbeit, Verwundungen, Infektionen, Wärme, Kälte, psychische und emotionelle Faktoren, aber auch Intoxikationen durch verschiedene chemische Substanzen - als Stressoren zusammengefaßt. Diese Stressoren verursachen ein Syndrom mit folgenden physischen Veränderungen:

Hypertrophie der Nebennieren
Involution des lymphatischen Apparates
Lympho- und Eosinopenie

SELYE teilte den Ablauf des Syndroms in folgende 3 Stadien ein:
Ein Alarmstadium, welches 6 bis 8 Stunden nach dem Insult beobachtet wurde. Nach einigen Tagen folgt das Resistenzstadium, das bei fortdauerndem Reiz in das Erschöpfungsstadium übergeht. Er nannte dieses Syndrom "general adaption syndrome". SELYE sieht auf Grund der Stimulierung der Nebenniere in der vermehrten Ausschüttung von ACTH ein wesentliches Kriterium für das "general adaption syndrome".

Das Schwein gilt im Vergleich zu anderen Haustieren als besonders streßanfällig (UNSHELM, 1970). Da bei Streßeinwirkung ACTH freigesetzt wird, vermutet LUDVIGSEN (1968) eine Insuffizienz des Nebennierenrindensystems als eine der Ursachen des geringen Adaptationsvermögens. Aus diesem Grund wurde die Ausschüttung der 17-Hydroxycorticosteroide als ein Kriterium für die Streßanfälligkeit gewertet.

Die Stimulierung der Nebennierenrinde nach einmaliger bzw. kurzzeitiger Applikation verschiedener Stressoren zeigten HOPENBROCK (1968) und AUGUSTINI (1969) bei Schweinen. Die 17-Hydroxycorticosteroide stiegen unmittelbar nach Applikation der Stimuli auf Werte, die um 250 % über den Ausgangswerten lagen. Nach 2 Stunden war das Maximum erreicht. Der Eosinophilenabfall erfolgte nach dem Anstieg der 17-Hydroxycorticosteroide. Während diese Autoren verschiedene Pharmaka bzw. Muskelarbeit, Transport usw. als Stressoren verwendeten, untersuchte HAASE (1971) in einem Klimastall den Einfluß hoher Temperaturen (37°C über 3 Std.). Er stellte nach 6 Stunden den Höhepunkt der Eosinopenie fest.

Inwieweit und in welcher Weise dieses "general adaption syndrome" sich auf das Fortpflanzungssystem auswirkt, ist bislang noch nicht klar zu beantworten. SELYE (1939) vermutete eine Verminderung der Gonadotropinsekretion infolge einer Verschiebung ("shift") der Hypophysenaktivität in Richtung ACTH-Produktion. Er prüfte diese Hypothese an Ratten, denen 4 % Formaldehyd injiziert wurde und beobachtete schon 6 Tage nach Behandlungsbeginn Anöstrie. Nach 40tägiger Behandlung stellte er eine Abnahme des Ovargewichtes um 50 % und eine Verdoppelung des Nebennierengewichtes fest. Auch HAGINO (1968) beschrieb Experimente, bei denen Ratten mit verschiedenen "Stressoren" (Dauerlicht, starkem Lärm, Formoldämpfen, Kälte 5°C) belastet wurden. Bei Tieren, die Dauerlicht oder starkem Lärm ausgesetzt waren, wurden bei über der Hälfte der Ratten verlängerter Östrus bzw. Daueröstrus beobachtet: Ratten, die sich im Daueröstrus befanden, ovulierten nicht; Ratten mit verlängertem Östrus hatten eine reduzierte Ovulationsrate. Auf Formalindämpfe reagierten

Ratten mit verlängertem Diöstrus. Kälte hatte keinen Einfluß auf die Fortpflanzungstätigkeit. HAGINO vermutet, daß durch Streßwirkung die Ausschüttung des Ovulationshormons gehemmt würde.

Veränderungen im Zyklus ♀ Tiere beschrieben SINGH und Mitarbeiter (1970). Ratten, die einem Dauerstreß (Lärm) ausgesetzt waren, wiesen einen unphysiologischen Sexualzyklus auf. In einigen Fällen wurde Daueröstrus beobachtet. Thermischer Streß (hohe Umgebungstemperatur) scheint sich auf den Zyklus der kleinen Nager dagegen kaum auszuwirken. Bei Mäusen, die bei 37⁰ C gehalten wurden, beobachteten MONZAVIFAR und Mitarbeiter (1970) keine Veränderungen im Sexualzyklus, jedoch war die Konzeptionsrate geringer und die Embryonensterblichkeit größer als bei Mäusen, die in normaler Umgebung gehalten wurden. Unter ähnlichen Versuchsbedingungen wiesen ELLENDORF und Mitarbeiter (1970) eine Reduktion der Organgewichte des Reproduktionssystems nach. CHANG und FERNANDEZ-CANO (1959) zeigten, daß bei Ratten, die während zwei aufeinanderfolgenden Tagen für je 5 Stunden einer Temperatur von 40⁰ C ausgesetzt wurden, die folgenden Zyklen zwar normale Länge aufwiesen, die Tiere jedoch erst nach 14 Tagen aufnahmen, d.h. daß die Ovulation längere Zeit unterdrückt war. Sie interpretierten dieses Ergebnis mit einer indirekten ACTH-Wirkung über das Nebennierenrindensystem, da an adrenal-ektomierten Tieren die Fortpflanzungstätigkeit nicht beeinträchtigt war.

Psychischer Streß (verschiedene Populationsdichten, soziale Rangstufen) soll die Fortpflanzung von Nagetieren stark hemmen. So berichteten CROWCROFT u. ROWE (1957) über eine Einstellung der Fortpflanzungstätigkeit ♀ Mäuse bei einer bestimmten Populationsdichte. Bei der Obduktion beobachteten sie inaktive Ovarien und "fadenförmige" Uteri. Wurden die gleichen Mäuse bei geringerer Populationsdichte gehalten, so konzipierten sie innerhalb einer Woche. In einer Untersuchung, die CHAMPLIN (1971) kürzlich veröffentlichte, stellte er bei zunehmender Populationsdichte eine Streuung der Zyklusdauer von 4 bis 19 Tagen fest. Die Zahl der azyklischen Mäuse nahm zu. CHRISTIAN u. Mitarbeiter (1965 u. 1971) beschrieben

eine Abnahme der Gewichte der Fortpflanzungsorgane sowohl bei ♀ wie auch bei ♂ Mäusen bei enger Gruppenhaltung. Histologisch zeigten die Ovarien degenerierte Corpora lutea; Uteri und Vaginalepithel befanden sich im Anöstrus. Nach CRISTIAN u. Mitarbeitern (1965) ist die gestörte Fortpflanzungstätigkeit in Gruppen gehaltener Mäuse durch ein gehäuftes Auftreten von Anöstrus bzw. verkürztem Östrus, Scheinträchtigkeit und verzögerter Implantation gekennzeichnet. Die sexuelle Reifung praepuberaler Mäuse wurde gehemmt. Außerdem beobachteten sie, daß die Rangordnung einen Einfluß auf die Zahl der Nachkommen hatte. Mäuse mit niedriger sozialer Rangstufe wiesen eine geringere Fortpflanzungsrate auf, als Mäuse, die in der sozialen Hierarchie oben rangierten.

Diese negativen Einflüsse auf das Fortpflanzungsgeschehen finden möglicherweise in einer erhöhten ACTH bzw. Corticoidproduktion ihre physiologische Erklärung. So beobachteten CHRISTIAN u. Mitarbeiter (1965), daß Mäuse mit großer Populationsdichte ebenso wie Mäuse der unteren Rangstufen höhere Nebennierengewichte mit Hyperplasie der Nebennierenrinde besaßen, was auf eine streßinduzierte ACTH-Sekretion hinweist. In einem in vitro-Versuch wiesen VARON u. TOUCHSTONE (1964) nach, daß die Nebennieren in Gruppen gehaltener Mäuse, in ACTH-haltigem Medium inkubiert, mehr Corticoide synthetisierten als Nebennieren von Mäusen, die in Einzelkäfigen gehalten wurden. Jüngst stellten DUNN u. Mitarbeiter (1972) einen Einfluß auf die LH-Konzentration im Serum ♂ Ratten fest. Unbelastete Tiere wiesen einen typischen Rhythmus der Serum-LH-Konzentration auf. Bei gestreßten Ratten war die Amplitude geringer und der Rhythmus gestört. Außerdem war die Corticosteroidkonzentration bei "belasteten" Ratten etwa doppelt so hoch wie bei Kontrolltieren.

Eine andere Kausalität der Fortpflanzungshemmung kommt nach CHRISTIAN u. Mitarbeitern (1965) dem sogenannten "Bruceeffekt" zu. BRUCE (1959, 1960, 1961, 1963) veröffentlichte Beobachtungen, nach denen die Trächtigkeit bei Mäusen durch die Anwesenheit eines fremden Männchens blockiert wurde. Dieser Block wurde auch beobachtet, wenn das

begattete Weibchen nur in der Nähe von fremden Männchen gehalten wurde. Die Anwesenheit fremder Weibchen konnte diesen Block nicht auslösen. BRUCE deutet diesen Effekt als olfaktorischen Block und glaubt an eine Störung der LTH-Aktivität. BRUCE konnte nachweisen, daß die Mäuse mit blockierter Trächtigkeit ovuliert hatten. 9 von 17 dieser Mäuse hatten vergrößerte Corpora lutea graviditatis, die anderen Corpora lutea waren vom "Diöstrus-Typ".

Bei den größeren Haustieren ist über Streßfaktoren und Fortpflanzungssystem viel weniger bekannt. Vorwiegend wurde über den Einfluß hoher Temperaturen berichtet. Bei Schafen wurden durch hohe Umgebungstemperaturen keine Auswirkungen auf den Östrus (YEATES, 1953) oder die Ovulationsrate (DUTT u. Mitarbeiter, 1959) gefunden. Die Befruchtungsrate war aber um die Hälfte erniedrigt. Bei "gestreßten" Schafen war eine große Zahl Eier anomal entwickelt (DUTT u. Mitarbeiter, 1959; DUTT, 1964). Außerdem war die embryonale Mortalität bei jenen Mutterschafen sehr groß, die während der gesamten Trächtigkeit bei hohen Temperaturen gehalten wurden (YEATES, 1953). Die Temperaturempfindlichkeit junger (< 20 Tage) Embryonen ist größer als die älterer Föten (DUTT u. Mitarbeiter, 1959; DUTT, 1963; THWAITES, 1967, 1969). Beim Rind wirken sich hohe Temperaturen auf eine Verlängerung des Zyklus oder auch Verkürzung der Brunst, gehäuftes Auftreten von Anöstrus sowie Brunstschwäche aus (STOTT u. WILLIAMS, 1962; GANGWAR u. Mitarbeiter, 1965).

Einige Veröffentlichungen über Beeinflussung des Fortpflanzungsgeschehens bei hohen Temperaturen betreffen das Schwein. So stellten IVOS u. Mitarbeiter (1971) in den heißen Sommermonaten ein Absinken der Konzeptionsrate bei künstlich besamten oder natürlich gedeckten Sauen fest. Neben verringerter Spermiogenese halten sie eine herabgesetzte Fruchtbarkeit der Sauen für wahrscheinlich. Eine geringfügige Verlängerung des Sexualzyklus um 2 Tage ermittelten EDWARDS u. Mitarbeiter (1968) bei Sauen, die während eines Zyklus bei 38,9° C gehalten wurden. Keine Zyklusveränderungen ergaben sich, wenn die Tiere erst 5 Tage vor dem erwarteten

Östrus in die Klimakammer gebracht wurden. Eine signifikante Änderung in der Ovulationsrate wurde in beiden Fällen nicht festgestellt. WARNICK u. Mitarbeiter (1965) berichten über eine leichte, wenn auch nicht signifikante Reduktionsrate bei Sauen, die während eines Zyklus bei 32,2° C gehalten wurden. Einige Sauen ovulierten ohne äußerliche Brunst. TEAGUE u. Mitarbeiter (1968) ermittelten in einem ähnlichen Versuch eine Verringerung der Ovulationsrate. Außerdem nahm die Zahl der anöstrischen und umrauschenden Sauen zu. Auch beim Schwein sollen sich hohe Temperaturen vor allem auf die Embryonensterblichkeit auswirken, wobei die Phase der frühen Trächtigkeit am empfindlichsten sei (WARNICK u. Mitarbeiter, 1965; TOMKINS u. Mitarbeiter, 1967; EDWARDS u. Mitarbeiter, 1968).

Einen positiven Einfluß streßartiger Umweltfaktoren auf die Rausche bei Schweinen wiesen DU MESNIL DU BUISSON u. SIGMORET (1962) nach. Durch Einwirkung von Streßfaktoren, wie Umsetzen und Transport, wurden bei einem großen Teil praepuberaler Jungsau, aber auch bei azyklischen Sauen, schon 4 bis 6 Tage später Rauschen induziert. Einen ähnlichen Effekt bei Schafen wiesen jüngst SCHILLING u. DÜSING (1971) nach. Bei Jungschafen lösten Faktoren wie Zusammentreiben, Transport, Deckversuch durch Suchböcke Ovulationen aus. Bei anöstrischen Schafen konnte durch einen langen Lkw-Transport kein Östrus induziert werden. Die Autoren weisen darauf hin, daß diese kurzdauernden, unterschwelligen Streßfaktoren auf ein ovulationsbereites Ovar treffen müssen. BRADEN u. MOULE (1964) beobachteten frische Ovulationen bei anöstrischen Schafen nach 24stündigem Bahntransport. HAFEZ (1968) berichtet ebenfalls, daß Transport oder Schur Ovulationen auslösen können. Er vermutet einen Mechanismus, der über die "Nebennierenrinde-Hypophyse" auf das Ovar wirkt.

III. Nebennierensystem und Fortpflanzungssystem

Klinische Beobachtungen und Tierexperimente weisen auf eine enge

Beziehung zwischen Gonaden und Nebennieren hin. Einerseits wurden Einflüsse von den Gonaden ausgehend auf die Nebennieren nachgewiesen, wie z. B. die Auswirkungen der Gonadoektomie und die Wirkungen von exogenen Sexualhormonen auf Bau und Histologie der Nebennieren. In umgekehrter Weise wurde auch primär der Einfluß der Nebennieren auf das Fortpflanzungssystem untersucht. Das geschah z. B. durch die Beschreibung klinischer Veränderungen im Sexualsystem bei pathologischen Abweichungen in der Nebennierenfunktion oder durch Stimulation der Nebennierenrinde durch corticotrope Hormone, durch Applikation von exogenen Corticosteroiden und durch Experimente an adrenaletomierten Tieren.

Über die Wechselbeziehungen zwischen Gonaden und Nebennieren haben PARKES u. DEANESLY (1966) eine eingehende Literaturübersicht angefertigt. Nach dem dort zitierten Schrifttum sind die Nebennieren φ Individuen relativ schwerer als die von σ Tieren. Veränderungen im Nebennierengewicht in Abhängigkeit zum Sexualzyklus wurden z. B. bei Ratten nachgewiesen; das höchste Gewicht wurde im Proöstrus beobachtet. Ovari-ektomie φ Tiere hatte keinen Einfluß auf das Nebennierengewicht.

Über die Wirkung exogener Sexualhormone äußern PARKES u. DEANESLY (1966), daß Östrogene die stimulative Wirkung des ACTH verstärken und dadurch eine Vergrößerung der Nebenniere bewirken. Androgene, wie Testosteron, sollen dagegen bei intakten und ovari-ektomierten φ Tieren einen hemmenden Einfluß auf die Nebennieren haben.

1. Einfluß des Nebennierensystems auf die Fortpflanzung des Menschen

Über den Einfluß des Nebennierensystems auf die Fortpflanzung beim Menschen liegen nur wenige Untersuchungen vor. Aus der Humanmedizin ist das sogenannte "Cushing-Syndrom" bekannt, ein Krankheitsbild, dem immer ein Überangebot von Glucocorticoiden zu Grunde liegt. Die Ursachen können nach LABHART (1971) folgende sein:

von der Nebenniere selbst ausgehend (Adenome, Karzinome);
der hypothalamisch-hypophysäre Regelmechanismus ist gestört;
die Nebennieren werden durch einen ACTH-bildenden Tumor
übermäßig stimuliert;
es erfolgt übermäßige Glucocorticoidzufuhr.

Für die Symptomatik dieses Krankheitsbildes ist erwähnenswert, daß in etwa 70 % der Fälle Amenorrhoe auftreten soll. IANACONE u. Mitarbeiter (1955) beschrieben Ovarveränderungen bei Cushing-Patientinnen. Diese besaßen kleinere Ovarien, die Zahl der Primärfollikel war geringer, und jegliche Follikelaktivität war eingestellt. Im Ganzen ergab sich das Bild eines vorzeitig gealterten Ovars. Die Autoren vermuten eine direkte Wirkung der Corticoide auf den Eierstock, schließen jedoch eine Störung der Gonadotropinsekretion nicht aus. SMITH (1951) berichtete über erhöhte Gonadotropintiter im Harn von Patientinnen, die mit ACTH behandelt wurden und erklärte dies mit einer erhöhten Hypophysenaktivität und vermehrter FSH-Ausschüttung. Auch im Harn der Patientinnen, die von SOHVAL u. SOFFER (1951) untersucht wurden, nahm unter ACTH die Gonadotropinkonzentration zu, die gleiche Wirkung hatte Cortison. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen SMITH u. SMITH (1952), die nach ACTH-Behandlung ein Ansteigen der Gonadotropinkonzentration im Harn einer ovariectomierten Frau ermittelten. TREADWELL u. Mitarbeiter (1964) beobachteten nach ACTH-Behandlung bei einem Viertel der Patientinnen Amenorrhoeen, wie sie für das Cushing-Syndrom beschrieben werden.

2. Einfluß des Nebennierensystems auf die Fortpflanzung bei ♀ Nagern

Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Nebennierensystem und Fortpflanzungssystem liegen nur für Labortiere vor. In diesen Arbeiten wurde ACTH an normale und adrenalectomierte Tiere appliziert, und es wurden auch Corticosteroide und Androgene verabreicht. Studiert wurden Veränderungen der Ovar- und Uterusgewichte und die

Wirkung auf Ovulation und Follikelatresie. Trotz zahlreicher Untersuchungen sind die Ergebnisse und ihre Deutungen zum Teil widersprüchlich.

a) Wirkung von ACTH

Über einen hemmenden Einfluß von ACTH auf die Fortpflanzungsprozesse berichteten CHRISTIAN (1964 a, b) sowie CHRISTIAN u. Mitarbeiter (1965), JARRET (1965), CHRISTIAN (1967), PASLEY u. CHRISTIAN (1971). Übereinstimmend stellten diese Untersucher fest, daß unter dem Einfluß von ACTH-Behandlungen mit zunehmender Dosierung die Ovar- und Uterusgewichte abnahmen. Bei infantilen Wühlmäusen waren nach 10tägiger Verabreichung von je 2 I.E. ACTH/Tag die Ovar- und Uterusgewichte reduziert. Bei weißen Labormäusen wurde dieser Effekt bei 14tägiger Behandlung mit 1,5 I.E./Tag nachgewiesen. Bei adulten ♀ Mäusen bestand nach JARRET (1965) und CHRISTIAN u. Mitarbeiter (1965) ebenfalls eine Abnahme dieser Organgewichte nach ACTH-Applikation. Auch die funktionelle Tätigkeit der Ovarien wurde durch die ACTH-Behandlung beeinflusst. Bei Applikation von 1 I.E. ACTH/Tag wurden weniger Corpora lutea gebildet; bei höheren Dosierungen fehlten sie völlig. Es wurde in hohem Maße Follikelatresie beobachtet, die nicht auf große Follikel beschränkt war; auch kleine Bläschenfollikel waren in großer Zahl atretisch. Mit diesen Ovarbefunden liefen Endometriumsveränderungen parallel. Nach Verabreichung von 1 oder 2 I.E. ACTH befand sich etwa die Hälfte der Mäuse im Proöstrus oder Östrus, nach 4 I.E. nahm die Zahl der anöstrischen Tiere zu. Die Mucosa der Uteri war relativ dicht, viele Mitosen wurden festgestellt. Auch die Uteri der Tiere, die im Östrus zu sein schienen, besaßen kein typisches Östrusendometrium. Nach 8 I.E. waren alle Tiere in anöstrischem oder infantilem Zustand (CHRISTIAN 1964 a). Nach JARRET (1965) wurde mit 2 I.E. ACTH, über 14 Tage verabreicht, bei 6 von 10 Mäusen der Östrus unterdrückt. Die Tiere befanden sich auf Grund des histologischen Bildes in Vagina und Uterus in einer Diöstrusphase.

Auch der Einfluß langzeitiger ACTH-Gaben wurde untersucht. Nach Behandlung juveniler Mäuse mit 4 I.E. ACTH über einen Zeitraum von 21 Tagen waren 67 % der Tiere im Östrus, je 14 % im Metöstrus bzw. Anöstrus; Diöstrus wurde in keinem Fall beobachtet (CHRISTIAN, 1964a). JARRET (1965) beobachtete dagegen, daß während einer 42tägigen Behandlungsperiode mit 2 I.E. ACTH/Tag der Anteil östrischer Tiere bei adulten Mäusen nachließ. CHRISTIAN u. Mitarbeiter (1965) wiesen auch nach, daß ACTH den Eintritt der Pubertät einige Monate lang unterdrücken konnte. Sie applizierten 1 bzw. 2 I.E. ACTH/Tag ab 21. Lebenstag. Nach 12 Wochen stellten sie geringere Ovar- und Uterusgewichte fest. Die Zahl der Follikel war in allen Entwicklungsstadien einschließlich Primärfollikeln stark reduziert. Nach Verabreichung von 2 I.E. ACTH waren die Uteri völlig infantil geblieben. Über entgegengesetzte Ergebnisse bei infantilen Ratten berichteten KAR u. Mitarbeiter (1954). Diese Autoren behandelten infantile Ratten 18 Tage lang mit je 1 I.E. ACTH und stellten signifikant höhere Ovargewichte fest. Außerdem sahen sie eine beschleunigte Follikelreifung. Corpora lutea waren vorhanden. Die Uterusgewichte waren erhöht, das Endometriumepithel war flach mit vakuolärer Degeneration. Die Auswirkung ACTH-produzierender Tumoren auf das Fortpflanzungsgeschehen von Mäusen beschrieben WILSON u. Mitarbeiter (1958). Diese Autoren stellen Unterdrückung des Östrus, Atrophie der Ovarien sowie teilweise Verschleimung der Vagina fest.

b) Einfluß von ACTH auf die stimulative Wirkung exogener Gonadotropine

In den folgenden Arbeiten wurde die Frage untersucht, inwieweit ACTH die Wirkung exogener Gonadotropine zu hemmen vermag. Von BRIMBLE-COMBE u. Mitarbeitern (1954) wurde bei unreifen Ratten der Einfluß von 1 I.E. ACTH auf die durch 2 bzw. 10 I.E. PMS stimulierte Follikelreifung untersucht. Nach PMS-Stimulation (10 I.E. ohne ACTH-Behandlung) wogen die Ovarien ca. dreimal soviel und die Uteri ca. zehnmal soviel wie die Organe von Kontrolltieren. Durch die ACTH-Behandlung von 1 I.E. an 6

aufeinanderfolgenden Tagen - am 3. Tag wurde mit PMS stimuliert - konnte diese Stimulationswirkung des PMS gehemmt werden: verglichen mit Kontrollen nahm das Ovargewicht um das 1 1/2fache, das Uterusgewicht um das 3fache zu. Wurde die Stimulation mit 2 I.E. PMS durchgeführt, waren die Unterschiede in den Gewichten weniger augenfällig. JARRET (1965) kommt in seiner Untersuchung (2 I.E. ACTH über 10 Tage, PMS-Stimulation mit 2 I.E. am 8. und 9. Tag) zu ähnlichen Befunden. Die Autoren schließen aus diesen Ergebnissen auf eine Hemmung der Gonadotropinwirkung durch die ACTH-Behandlung. HAGINO u. Mitarbeiter (1968) untersuchten den Einfluß von ACTH auf PMS-induzierte Ovulationen bei 30 Tage alten Ratten. Nach Injektion von 50 I.E. PMS ovulierten 94 % der Tiere. Wurden die Ratten 3 Tage mit 2 I.E. ACTH behandelt, und zwar mit der PMS-Injektion beginnend, dann ovulierten nur 7 % der Tiere. Nach Injektion von 10 I.E. HCG am 3. Tag konnten bei 93 % der Ratten Ovulationen festgestellt werden. Dieses Ergebnis weist ganz eindeutig auf eine Hemmung der LH-Wirkung durch die ACTH-Behandlung hin.

c) Wirkung von ACTH auf die Fortpflanzung adrenaletomierter Tiere

Zum Nachweis einer möglichen direkten Wirkung von exogenem ACTH auf das Genitalsystem wurde auch an adrenaletomierten Tieren gearbeitet. Nach den Vorstellungen von CHRISTIAN (1964 b u. 1967) erfolgt die hemmende Wirkung des ACTH auf die Ovulation weitgehend direkt, ohne Zwischenschaltung der Nebennierenrinde. Er wies nach, daß 4 I.E. ACTH über 10 Tage injiziert, sowohl bei intakten wie adrenaletomierten Mäusen die Ovulation unterdrückten. Auch über einen längeren Zeitraum soll ACTH die Fortpflanzungsfunktionen an adrenaletomierten Mäusen in gleicher Weise wie an intakten Tieren beeinflussen (CHRISTIAN u. Mitarbeiter, 1965). In diesem Dauerversuch, der mit dem 26. Lebenstag begann, wurden 6 Wochen lang 4 I.E. ACTH an adrenaletomierte Mäuse appliziert. Diese Behandlung bewirkte vollständige Unterdrückung von Ovulationen bei 17 von 19 Tieren. Jedoch scheint ACTH nur in höheren Dosierungen Ovulationen unmittelbar

zu blockieren. In der gleichen Veröffentlichung erwähnen die Autoren ein ähnliches Experiment mit einer geringeren ACTH-Dosis. Wurden nämlich nur 2 I.E. ACTH für 60 Tage adrenaletomierten Mäusen injiziert, so ovulierten 9 von 10 Tieren. Bei nicht adrenaletomierten Tieren wurden Ovulationen durch ACTH vollständig unterdrückt. HAGINO u. Mitarbeiter (1968) stellten fest, daß PMS-induzierte Ovulationen bei intakten Ratten durch 2 I.E. ACTH blockiert wurden, adrenaletomierte Ratten ovulierten bei gleicher ACTH-Behandlung.

JARRET (1965) berichtet über entsprechende Befunde. Danach wurden nur bei nicht adrenaletomierten Mäusen durch ACTH (2 I.E., 14 Tage lang) Ovar- und Uterusgewichte reduziert. Am adrenaletomierten Tier blieben diese Organgewichte trotz ACTH-Behandlung unverändert. Diese Ergebnisse an adrenaletomierten Tieren geben keinen eindeutigen Hinweis, ob für die Hemmung der Ovarfunktion durch ACTH die Nebennieren erforderlich sind oder ob ACTH direkt auf das Hypophysengonadensystem einwirkt, wie es in einem Teil der Veröffentlichungen von CHRISTIAN (1964 b, 1967) behauptet wird.

d) Einfluß von Glucocorticoiden

Eine weitere Möglichkeit, die Rolle einer ACTH-stimulierten Nebennierenrinde im Fortpflanzungsgeschehen zu deuten, besteht darin, die Wirkung von Glucocorticoidgaben zu untersuchen. HAGINO u. Mitarbeiter (1968) beschrieben die Wirkung verschiedener Glucocorticoide auf PMS-induzierte Ovulationen bei 30 Tage alten Ratten. Nach einer 3tägigen Behandlung mit 5 µg des synthetischen Glucocorticoids Dexamethason ovulierten nur 50 % der Ratten, im Vergleich zu 94 % von Kontrolltieren. Bei Erhöhung der Dosis auf 10 µg ovulierten sogar nur 25 %. Mit dem von der Nebennierenrinde produzierten Corticosteron konnten die Autoren dagegen keinen Einfluß nachweisen. Sie glauben, daß Dexamethason einen hemmenden Einfluß auf zentral-nervöse Kontrollelemente habe, die die Gonadotro-

pinsekretion steuern. Die Autoren gaben auch einen interessanten Hinweis auf den möglichen Wirkungsmechanismus dieser Hemmwirkung: wurden 1 Tag vor der zu erwartenden PMS-induzierten Ovulation 4 µg Dexamethason in das mediale praeoptische Areal des Hypothalamus injiziert, so ovulierten nur 43 % der Ratten. In einer neueren Untersuchung (HAGINO u. YAMAOKA, 1971) interpretierten sie den Wirkungsmechanismus in der Weise, daß durch die Dexamethasonbehandlung die Reizschwelle für den Gonadotropin-release im Hypothalamus angehoben wird.

Erwähnenswert dürfte sein, daß auch bei ♂ Tieren ein Einfluß von Glucocorticoiden festgestellt wurde, der auf eine Hemmung der Gonadotropine schließen läßt. So fand ANTROPOL (1951) nach Verabreichung von 1,25 mg bzw. 2,5 mg Cortison über 6 Tage kleinere Hoden- Samenblasen- und Prostatagewichte als bei unbehandelten Mäusen. Die Testes waren in ihrer Entwicklung eindeutig zurückgeblieben.

e) Einfluß von adrenalen Androgenen

Da ACTH nicht nur die Glucocorticoidproduktion sondern auch die Synthese von Androgenen in der Nebennierenrinde stimulieren soll (DEANESLY, 1958; HOLMES u. DICKSON, 1971), ist vorstellbar, daß auch adrenale Androgene auf Fortpflanzungsprozesse eine hemmende Wirkung ausüben könnten. Nach übereinstimmender Auffassung von VARON u. CHRISTIAN (1963) und DUCKET u. Mitarbeitern (1963) hemmen Androgene - auch in Dosierungen, die keine virilisierenden Wirkungen haben - die Gonadotropinausschüttung. Adrenale Androgene, wie z.B. Dehydroisoandrosteron (DHA), Isoandrosteron (IA), Delta5-androsten-3β, 17β-diol (5ADL) und Androsten 3,17-dion (AD) wurden in Dosierungen von 50 oder 100 µg täglich während einer Periode von 3 Wochen an 22 Tage alte ♀ Mäuse verabreicht. Diese Androgene verursachten eine Verzögerung der sexuellen Reifung. Die Zunahme von follikulärer Atresie, das Fehlen von praeovulatorischen Follikeln sowie von Gelbkörpern deuteten die Autoren

als Störung der Gonadotropinsekretion, möglicherweise der LH-Ausschüttung. Auch DUCKET u. Mitarbeiter (1963) konnten eine Störung der Gonadotropinsekretion durch adrenale Androgene bei parabiotischen, juvenilen Mäusen nachweisen. Diese Mäuse wurden 10 Tage mit je 200 µg DHA, Testosteron und 11 β -OH-delta 4-androsten-3,17-dion (11OH4AD) behandelt. Diese Androgene unterschieden sich in ihrem Einfluß auf die Follikelreifung. 11OH4AD unterdrückte in erster Linie die Follikelentwicklung, so daß nur relativ wenig Tertiärfollikel gebildet wurden. Im Tertiärstadium wurde nur geringe oder keine Follikelatresie beobachtet. DHA und Testosteron blockierten die Follikelentwicklung nicht; die Follikel degenerierten jedoch im frühen Tertiärstadium. Aus diesen Ergebnissen schließen die Autoren auf eine unterschiedliche Hemmwirkung der einzelnen Androgene auf die Gonadotropinanteile FSH und LH.

3. Einfluß von ACTH- und Glucocorticoidbehandlung auf die Fortpflanzung bei ♀ Haustieren

Über die Beziehungen zwischen ACTH sowie Glucocorticoiden und Fortpflanzung bei Großtieren gibt es kaum experimentelle Untersuchungen. NESBITT u. Mitarbeiter (1967) behandelten Schafe täglich mit 80 I.E. ACTH. Die Schafe starben nach 2- bis 3monatiger Behandlung. Ihre Ovarien waren durch Hyperplasie des Stromas etwas vergrößert. Es fehlten Gelbkörper, und die Zahl der Oozyten war deutlich verringert. Histologisch zeigte sich, daß die Tunica albuginea der Ovarien verdickt war.

Für das Rind wiesen BRUNNER u. Mitarbeiter (1969) sowie WAGNER u. Mitarbeiter (1971) nach, daß ACTH auf die Ausbildung und Funktion der Corpora lutea einen hemmenden Einfluß ausübt. Wenn 100 I.E. ACTH vom 1. bzw. 2. bis zum 8. Zyklustag Kühen injiziert wurden, so sank nach WAGNER u. Mitarbeitern die Progesteronkonzentration im Blut um etwa die Hälfte, der Gesamtprogesterongehalt der Corpora lutea um etwa ein Drittel bei unveränderter Gelbkörpergröße. Nach Flumetasonbehandlung beobachtete WAGNER ebenfalls eine geringere Progesteronkonzentration.

BRUNNER u. Mitarbeiter stellten zwar unveränderte Progesteronkonzentrationen fest, die Corpora lutea waren jedoch kleiner. Beziehungen zwischen Cortisolkonzentration im Plasma und Fruchtbarkeit fanden STOTT u. ROBINSON (1970). Bei laktierenden Kühen beobachteten die Autoren, daß normale Sexualzyklen und Konzeptionen nur auftraten, wenn die Cortisolkonzentration einem Rhythmus folgte. Bei ständigen niedrigen Cortisolwerten ist die Ovarfunktion eingeschränkt. Sie glauben, daß die Plasma-cortisolkonzentration die Sekretion von Gonadotropinen widerspiegele. Es sei möglich, daß die Mechanismen, die die Gonadotropin- und ACTH-Sekretion steuern, sich gegenseitig beeinflussen.

Für das Schwein ließ sich nur eine Untersuchung finden, in der der Einfluß von ACTH und Glucocorticoiden auf Brunst und Ovulation geprüft wurden. LIPTRAP (1970) hat an jeweils 2 Sauen (10 bis 14 Monate alt) ACTH (240 I.E. täglich) sowie Hydrocortison (500 mg/Tag) und Prednisolon (100 mg/Tag) verabreicht. Die Injektionen begannen am 14. Zyklustag und wurden 9 bis 11 Tage fortgesetzt; bei 2 Schweinen wurde ACTH bzw. Hydrocortison 1 Tag vor Brunstbeginn injiziert und für 2 bis 3 Tage verabreicht (siehe Tab. 3).

Behandlungen kurz vor Brunstbeginn haben sich weder auf die Brunst noch auf den Ovulationsprozeß ausgewirkt. Länger andauernde Behandlungen mit ACTH, wie auch mit Glucocorticoiden haben zu einer Brunstverzögerung um 1 bis 3 Tage geführt; die Brunstdauer war jedoch deutlich verkürzt. Ovulationen wurden durch die eingesetzten Glucocorticoide nicht verhindert. Nach ACTH-Behandlung fehlten Gelbkörper, dort waren aber fast alle Follikel zystös entartet. Es bestand ein verlangsamter Anstieg in den Harnöstrogenwerten, deren Verlauf und Maximum mit den äußeren Brunsterscheinungen parallel ging. LIPTRAP glaubt, daß Glucocorticoide oder deren Metaboliten über das hypothalamische Regelzentrum die LH-Sekretion hemmen. Er bezieht sich dabei auf die Ergebnisse einer früheren Arbeit am Eber (LIPTRAP u. RAESIDE, 1968). Nach Applikation von Hydrocortison und Prednisolon sank dort die LH-Aktivität im Serum. Bei einem

adrenalektomierten Eber wurde dagegen keine Abnahme in der LH-Aktivität beobachtet; es muß demnach die LH-Hemmung von adrenalen Corticosteroiden ausgehen, die nach Stimulation durch ACTH vermehrt freigesetzt wurden.

Tabelle 3: Einfluß von ACTH, Hydrocortisonacetat und Prednisolon-trimethylacetat auf Dauer des Zyklus und Zahl der Corpora lutea bei Schweinen (nach LIPTRAP 1970)

Tier-Nr.	Dauer des Zyklus (Tage) normaler Zyklus	Zyklus unter ACTH	Beginn der Behandlung	Zahl der Gelbkörper	Behandlung	(Tage)
3400	21,0	22,6	14. Zyklus- tag	15	Hydrocortison	(10)
3412	21,5	23,3		17	Hydrocortison	(11)
BC 3	20,5	22,3		16	Prednisolon	(10)
3447	21,0	22,3		12	Prednisolon	(10)
3446	21,0	24,0	20. Zyklus- tag	0 *	ACTH	(10)
3411	20,6	23,4		0 *	ACTH	(9)
BC 4	21,4	21,3	20. Zyklus- tag	19	ACTH	(3)
BC 2	21,3	21,0		14	Hydrocortison	(2)

* Nur zystische Follikel vorhanden

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Material und Methode

Die Versuche wurden an Jungsauen der Rasse Deutsches veredeltes Landschwein (DvL) aus den Versuchsbetrieben des Max-Planck-Instituts Mariensee durchgeführt. Es handelte sich um Tiere, die 5 1/2 bis 6 1/2 Monate alt waren. Das Gewicht dieser Schweine lag zwischen 80 und 105 kg. Die Versuchsgruppen bestanden zum Teil aus Wurfgeschwistern. Die Fütterung war sowohl während der Aufzucht wie auch während des Versuchs gleich. Bei Versuchsbeginn befanden sich die Tiere in Einzelboxen in einem klimatisierten Stall bei 16° C.

Für die Versuchsdurchführung war es wichtig, daß sich die Jungsauen einer Gruppe im gleichen Sexualzyklusstadium befanden. Diese Zyklus-synchronisation wurde dadurch erreicht, daß bei den praepuberalen Jungsauen die Geschlechtsreife mit einem PMS/HCG-Präparat (Suigonan) induziert wurde. Nach umfangreichen Untersuchungen von SCHILLING u. MINAR (1971) sowie SCHILLING u. Mitarbeitern (1971) ovulierten ca. 90 % der mit diesem Präparat behandelten Jungsauen am 5. bis 6. Tag nach der Injektion mit einer durchschnittlichen Ovulationsrate von 11,7 Ovulationen/Tier. Erfolgt keine Besamungen, dann rauschten diese Tiere gut synchronisiert nach 19 bis 22 Tagen wieder (SCHILLING u. Mitarbeiter, 1971). Die nachfolgende Ovulation war dadurch relativ sicher vorauszubestimmen. Behandlungen mit ACTH oder Glucocorticoiden konnten so in fixierten Zeitabständen vor der "theoretisch erwarteten" Ovulation begonnen werden.

An jeweils 2 bis 3 Kontrolltieren je Versuchsgruppe ließ sich bestätigen, daß das verwendete Tiermaterial in der von SCHILLING u. Mitarbeitern angegebenen Weise auf die PMS/HCG-Behandlung ansprach (siehe Tab. 4). Da es sich um Tiere gleicher Rasse und gleichen Alters handelte, die bei gleicher Fütterung gehalten wurden, konnten die Befunde aller Kontrollen zusammengefaßt werden. Aus der Tab. 4 ist zu ersehen, daß von 12

Tabelle 4: Zusammenstellung aller Kontrolltiere aus den einzelnen Versuchsgruppen

4a Ovulationsrate und Zeitpunkt der durch PMS/HCG induzierten Ovulation

Gruppen 1c, 1d, 2b, 3b

Tier-Nr.	Gelbkörper	Ovulation erfolgte am		
		4.	5.	6. Tag p. i.
K 1	8		x	
K 2	13		x	
K 3	12			x
K 4	9		x	
K 5	10			x
K 6	13		x	
K 7	-			
K 8	12		x	
K 9	7			x
K 10	14		x	
K 11	11		x	
K 12	16		x	

Ø 10,4/Tier
(für Reagenten)

4b Reaktion auf die Induktion der Geschlechtsreife durch PMS/HCG sowie Ovulationsrate und Ovulationszeitpunkt der folgenden Rausche

Gruppen 1a, 1b, 2a, 3a

Tier-Nr.	Corpora albicantia	Gelbkörper	Ovulation erfolgte am		
			25.	26.	27. Tag p. i.
K 13	5	8		x	
K 14	7	9	x		
K 15	8	11		x	
K 16	11	13		x	
K 17	10	17		x	
K 18	12	9			x
K 19	10	9		x	
K 20	6	12	x		
K 21	7	6			x
K 22	9	12		x	
K 23	8	10		x	
K 24	-	-			
K 25	-	-			
K 26	8	9		x	

Ø 8,4/Tier 10,5/Tier
(für Reagenten)

Schweinen 11 (91,8 %) ovulierten, im Durchschnitt 10,4 Gelbkörper/Tier aufwiesen und die Ovulationen am 5. Tag (8 Tiere) und am 6. Tag (3 Tiere) erfolgten. Wie aus Tab. 4 ersichtlich, haben von 14 behandelten Sauen 12 (85,8 %) mit Ovulationen reagiert; trotz des großen Zeitabschnittes bis zur Schlachtung wurden im Durchschnitt noch 8,4 Gelbkörper ermittelt. Alle Reagenten ovulierten nach 20 bis 22 Tagen erneut, der größte Teil am 21. Zyklustag (26. Tag nach der PMS/HCG-Injektion).

Die Behandlungen mit ACTH oder Glucocorticoiden erfolgten einerseits in der Zeitphase zwischen PMS/HCG-Injektion und Ovulationstermin. Der Behandlungseffekt war hier auf "induzierte Ovulationen" gerichtet. Andererseits wurden bei Gruppen mit dem PMS/HCG-Präparat zunächst synchronisierte Ovulationen ausgelöst und die Behandlung dann in bestimmten Abständen zu der vorausbestimmbaren, folgenden "spontanen Ovulation" vorgenommen. Der theoretisch erwartete Ovulationstermin wurde "Tag 0" genannt; die Behandlungstage vor diesem Termin wurden als "-nTage", die danach als "+nTage" bezeichnet.

Die verwendete Dosis für ACTH und Glucocorticoide lag im Bereich zwischen der einfachen und doppelten therapeutischen Dosierung (nach Angaben der Herstellerfirmen). Diese Dosis wurde als ausreichend betrachtet, um den Hormonspiegel noch in einem physiologischen Bereich zu halten. Bei jenen überhöhten Dosierungen (CHRISTIAN, 1964 a), (200 bis 800 I.E. ACTH/kg Kö. Gew.), wie sie bei Ratten und Mäusen angewendet wurden, muß der Aussagewert für größere Haustiere in Frage gestellt werden.

Zur Behandlung wurden folgende Präparate verwendet:

ACTH als "ACTH-Prolongatum" (CHASSOT) 20 I.E. /ml

Flumetason als "Cortexilar" (Grünenthal) *

0,5 mg 6alpha, 9alpha-Difluoro-16alpha-methylprednisolon/ml

Dexamethason als "Fortecortin" (Merck) *

4 mg Dexamethason-21-orthophosphat/ml

PMS/HCG als "Suigonan" (VEMIE) * 400 I.E. PMS + 200 I.E. HCG/5 ml

HCG als "Primogonyl" (Schering) 300 I.E./2 ml

* Den Firmen: Chemie Grünenthal GmbH - Stolberg, E. Merck - Darmstadt und VEMIE Veterinär Chemie GmbH - Kempen, sei an dieser Stelle für die Überlassung der Präparate herzlich gedankt

Tabelle 5: Schema der Behandlung von Jungsauen mit ACTH und Glucocorticoiden

	Gruppe	Ovulationstyp	Behandlungs- zeitraum (Tage)	Schlachtung Tage nach "0"
1) ACTH 2xtägl. 440 I.E.	1a n=7	spontane Ovulation	-4 bis +1	+3
	1b n=5	spontane Ovulation (600 I.E. HCG am Tag +2)	-4 bis +3	+4
	1c n=7	induzierte Ovulation	-5 bis -2	+3
	1d n=7	induzierte Ovulation	-5 bis +1	+3 bzw. +5
2) Flumetason 2xtägl. à 1,25 mg	2a n=9	spontane Ovulation	-5 bis +3	+8
	2b n=4	induzierte Ovulation	-5 bis -1	+3
	2c n=5	induzierte Ovulation	-5 bis +2	+7
3) Dexamethason 1xtägl. 20 mg	3a n=3	spontane Ovulation	-4 bis 0	+8
	3b n=5	induzierte Ovulation	-3 bis 0	+5

Bei der Zusammenstellung der Gruppen wurde darauf geachtet, daß diese mindestens 6 Tiere (ohne Kontrollschweine) umfaßten. Tiere, die auf Grund des Uterus- und Ovarbefundes juvenil geblieben waren, d.h. die auf die PMS/HCG-Injektion nicht reagiert hatten, wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt, wodurch in einigen Gruppen nur 3 bis 5 Tiere verblieben.

In allen Gruppen wurden Ermittlungen ganz speziell auf den Ovulationsprozeß ausgerichtet. Nach der Schlachtung sind Zeitpunkt der Ovulation, Anzahl der gebildeten Follikel und der Gelbkörper sowie das Auftreten von Zysten ermittelt worden. Bei Tieren aus den Gruppen mit Spontanovulation wurde auf vorhandene Corpora albicantia geachtet, um Informationen über die erste induzierte Rausche zu erhalten. Spezifische Untersuchungen über den Östrus durch Sucheber oder intravaginale Messungen wurden nicht vorgenommen, um nicht durch Manipulationen den Ovulationsprozeß zu beeinflussen. Beobachtungen über den Östrus wurden lediglich an äußeren Symptomen wie Rötung und Schwellung der Vulva registriert; Aussagen über Behandlungseffekte auf Brunstverhalten sind daher nur sehr beschränkt möglich.

Der Einfluß hoher Temperaturen auf den Ovulationsprozeß wurde in einem Klimastall an 8 Jungsauen untersucht. Die Aufstallung in Einzelbuchten erfolgte bei 16° C und einer relativen Feuchte von 60 %. Am folgenden Tag wurde die Temperatur innerhalb von 12 Stunden auf 29 bis 30° C und die relative Feuchte auf 85 bis 90 % erhöht. 24 Stunden nach Erreichen der Versuchstemperatur wurden Injektionen mit dem PMS/HCG-Präparat vorgenommen. 9 Tage später, d.h. 4 Tage nach dem theoretischen Ovulationszeitpunkt, wurden die Tiere geschlachtet. Diese hohe Temperatur wurde bis zur Schlachtung beibehalten.

Um nachzuprüfen, ob die kurzzeitigen Behandlungen mit ACTH oder Glucocorticoiden einen Einfluß auf die Nebennierenfunktion ausübten, wurden orientierende histologische Ermittlungen an den Nebennieren vorgenommen.

Je eine mit ACTH bzw. Flumetason behandelte Versuchsgruppe sowie eine Kontrollgruppe wurde dafür herangezogen. An Formol-fixierten und nach Masson-Trichrom angefärbten Paraffinschnitten bzw. an Gefrierschnitten mit Sudanschwarz-Anfärbung wurden Breite der Rindenzone, Zell- und Kerngröße (mit einem Teilchengrößenanalysator nach ZEISS) ermittelt sowie der Lipoidgehalt bestimmt.

II. Auswirkungen der Behandlung auf die Nebennierenrinde

Wegen der kurzen Behandlungsdauer von nur 3 bis 9 Tagen und der relativ niedrigen Dosierung des ACTH und der Glucocorticoide kann nicht als selbstverständlich vorausgesetzt werden, daß dadurch auch die beabsichtigte Steigerung oder Hemmung der Nebennierenrindenfunktion erreicht wurde. Unterschiede in den Nebennierengewichten wurden zwischen den Behandlungsgruppen nicht festgestellt. Diese waren wegen der kurzzeitigen Behandlung auch nicht zu erwarten. Histologisch ließen sich jedoch eindeutige Behandlungseffekte nachweisen, obgleich nur sehr kleine Untersuchungsgruppen ausgewertet wurden. Für diese orientierenden Messungen wurden Nebennieren aus jenen Behandlungsgruppen untersucht, bei denen der Abstand zwischen letzter Applikation und Schlachtung am kürzesten war. Vier Tieren mit ACTH-Behandlung und einem erwarteten Stimulations-effekt auf die Nebennierenrinde wurden 4 Tiere mit Flumetasonbehandlung und einem erwarteten Hemmeffekt gegenübergestellt, 5 Tiere bildeten die Kontrollgruppe.

Tabelle 6: Schichtbreiten in Nebennieren von Schweinen sowie Größe der Fasciculatazellen und ihrer Kerne nach Behandlung mit ACTH und Flumetason

Behandlung	n	Z.fasciculata-reticularis (μ)	Zellfläche (μ^2)	Kernfläche (μ^2)
ACTH	4	1622 1421 - 1910	287 246-340	41,6 39,6-43,0
Flumetason	4	850 739 - 922	107 100-119	25,2 23,9-26,4
Kontrolle	5	1019	151	28,6

Aus Tab. 6 ist zu ersehen, daß sich die Zona fasciculata mit der angrenzenden Zona reticularis nach ACTH-Behandlung gegenüber den vergleichbaren Schichten bei Kontrolltieren wesentlich verbreitert hatte. Nach Flumetasonbehandlung waren diese beiden Schichten schmäler als die von Kontrolltieren. Die Zona glomerulosa ist beim Schwein nur gering entwickelt; sie eignete sich daher nicht zum Nachweis von Behandlungseffekten. Deutliche Unterschiede ergaben auch die Messungen über Größe der Zellen und Kerne aus der Zona fasciculata. Bei Kontrolltieren wiesen die Zellen eine durchschnittliche Fläche von $150,6 \mu^2$ und eine Kerngröße von $28,6 \mu^2$ auf. Durch ACTH-Behandlung erfolgte eine sehr starke Zell- und Kernvergrößerung auf $286,6 \mu^2$ bzw. $41,6 \mu^2$. Nach Anwendung von Flumetason war noch 4 Tage nach Absetzen der Behandlung eine Verkleinerung der Zellen feststellbar: die durchschnittliche Zellfläche wurde mit $107,0 \mu^2$ bestimmt, die Kernfläche mit $25,2 \mu^2$.

Im histologischen Bild lassen sich diese Unterschiede ebenfalls gut demonstrieren. Abb. 1 (Tafel I) zeigt Zellen aus der Zona fasciculata eines mit ACTH behandelten Tieres. Die Zellen sind groß und abgerundet; das Zytoplasma wirkt hell und schaumig, mit reichlich Granula angefüllt. Nach Flumetasonbehandlung sind die Zellen erheblich kleiner, polygonal geformt,

Tafel I

Abb. 1 bis 3: Zellen aus der Zona fasciculata (Masson-Trichrom, 10x50)

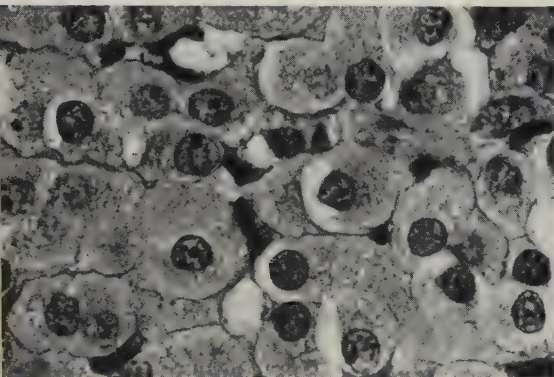


Abb. 1

Fasciculatazellen eines mit ACTH behandelten Schweines

Große, runde Zellen mit schaumigem Zytoplasma

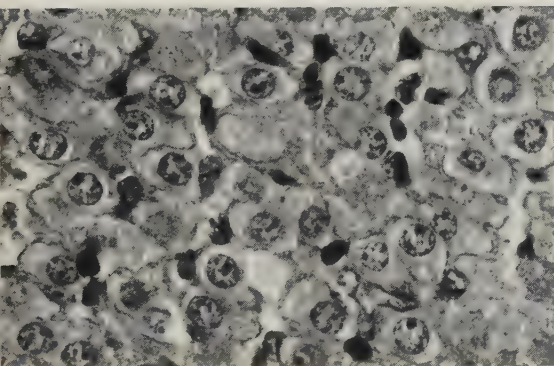


Abb. 2

Fasciculatazellen eines mit Flumetason behandelten Schweines

Die Zellen sind erheblich kleiner, das Zytoplasma ist dicht

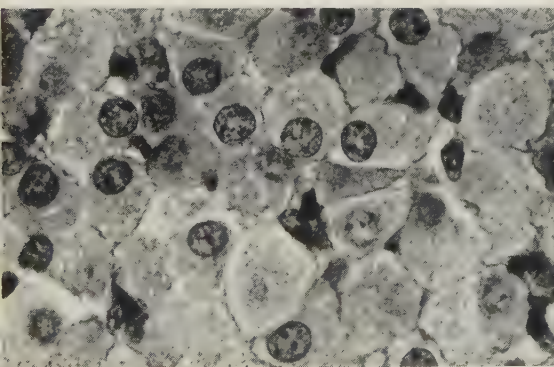


Abb. 3

Fasciculatazellen eines unbehandelten Tieres nehmen in ihrer Größe eine Mittelstellung ein

Tafel II

Abb. 4 bis 6: Zellen aus der Zona fasciculata (Sudanschwarz, 10x50)

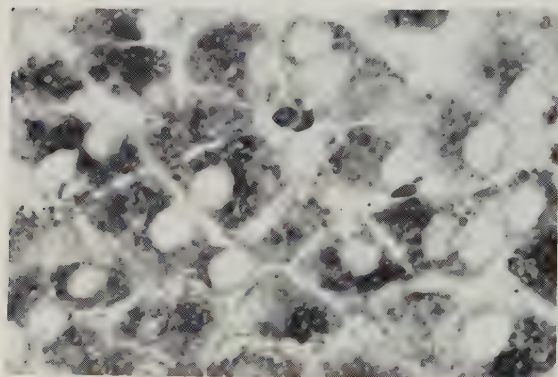


Abb. 4

Zellen eines mit ACTH behandelten Schweines

Das Zytoplasma ist sehr lipoidreich, die Lipide sind in größeren Tröpfchen angereichert

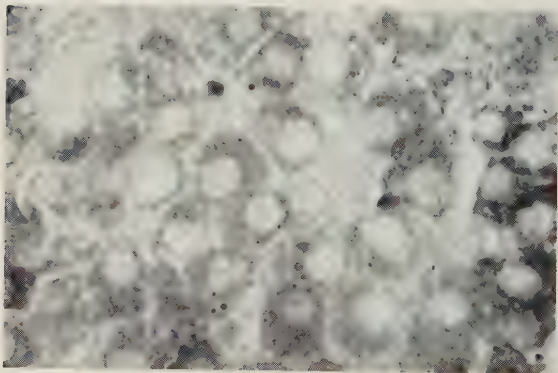


Abb. 5

Zellen eines mit Flumetason behandelten Tieres

Die Sudanophilie ist geringer als in Abb. 4

Die Lipide sind mehr diffus über das Zytoplasma verteilt

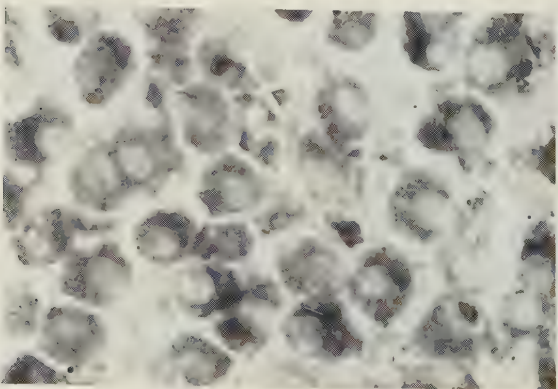


Abb. 6

Zellen aus der Zona fasciculata eines Kontrolltieres

Die Sudanophilie ist mittelgradig

und das Zytoplasma erscheint dichter (Abb. 2). Zellen von einem Kontrolltier zeigt Abb. 3; diese sind etwas größer als nach Flumetasonbehandlung, aber deutlich von den großen Fasciculatazellen nach ACTH-Behandlung verschieden. Granula sind nicht so reichlich vorhanden. Unterschiede ergeben sich auch bei der Beurteilung der Sudanophilie der Fasciculatazellen. Nach ACTH-Behandlung wiesen die Zellen eine starke Sudanreaktion auf (Abb. 4, Tafel II). Die Zellen der mit Flumetason behandelten Tiere reagierten nur schwach sudanpositiv (Abb. 5); jene von Kontrolltieren hatten eine mittelgradige Sudanophilie aufzuweisen (Abb. 6).

Aus diesen Ergebnissen kann gefolgert werden, daß die Behandlung von Schweinen mit ACTH und Flumetason in der angegebenen Dosierung und über einen Zeitraum von 5 Tagen deutliche Stimulations- bzw. Hemmwirkungen auf die Nebenniere ausübte und damit auch deren Hormonaktivität beeinflußt haben muß.

III. Einfluß von Hitzestress auf induzierte Ovulationen

In diesem Versuch wurde geprüft, inwieweit hohe Temperaturen und Feuchtigkeit als umweltabhängige Faktoren den Ovulationsprozeß bzw. die ovulationsinduzierende Wirkung exogener Gonadotropine beeinflussen können. Ein solcher Effekt war dann zu verneinen, wenn die bei 29 bis 30⁰ C und 85 bis 90 % relativer Luftfeuchtigkeit gehaltenen Schweine, wie zu erwarten, nach der PMS/HCG-Injektion zu über 90 % ovulierten, die Ovulationen am 5. bis 6. Tag p. i. erfolgten und im Durchschnitt etwa 11,7 Gelbkörper gebildet wurden. Der 11tägige Aufenthalt im Klimastall unter den angegebenen Klimabedingungen hat die Schweine außerordentlich belastet. Die Tiere waren abgeschlagen, die Atemfrequenz und die Körpertemperatur waren erhöht, die Freßlust war verringert.

Auf die Brunsterscheinungen hatte sich die Temperaturbehandlung offensichtlich nicht ausgewirkt. Wie bei Schweinen unter normalen Temperatur-

bedingungen setzten die Rauschen am 3. Tag nach PMS/HCG-Injektion ein und waren am 5. Tag wieder abgeklungen. Bei 6 von 8 Tieren wurde starke bis sehr starke Rötung und Schwellung der Vulva und flüssige Schleimkonsistenz festgestellt. Bei 4 von ihnen ließ sich auch der Duldungsreflex auslösen. Bei 2 Schweinen bestand nur leichte Rötung und Schwellung der Vulva, Schleimsekretion fehlte.

Bei der Schlachtung, 4 Tage nach dem erwarteten Ovulationstermin, wurde festgestellt, daß durch das PMS/HCG-Präparat bei allen Tieren Ovulationen induziert worden waren (s. Tab. 7).

Tabelle 7: Einfluß eines kurzzeitigen Hitzestreß auf PMS/HCG-induzierte Ovulationen bei Jungsauen

Tier	Corpora lutea	Follikel 5 - 10 mm	Zysten
H1	11	-	-
H2	15	-	-
H3	7	7	-
H4	8	-	-
H5	9	5	-
H6	8	-	-
H7	9	-	-
H8	9	3	-

Ø 9,5/Tier

Dem Alter der Gelbkörper entsprechend, waren die Ovulationen wie erwartet am 5. und 6. Tag erfolgt. Im Mittel konnten 9,5 Gelbkörper gezählt werden; diese Ovulationsrate ist nicht signifikant von der erwarteten von 11,7 (SCHILLING u. MINAR, 1971) verschieden. Wie Tab. 7 zeigt, kamen praeovulatorische Follikel zwischen 5 und 10 mm noch bei 3 Tieren mit geringen Gelbkörperzahlen vor. Es ist nicht völlig auszuschließen, daß diese Follikel durch den Temperaturstreß an der Ovulation gehindert wurden.

Diese, in die Berechnung einbezogen, würden eine "Ovulationsrate" von 11,2 ergeben.

Aus diesem kleinen Versuch kann man aber folgern, daß die kurzzeitige Unterbringung von Schweinen bei extrem hohen Temperaturen die ovulationsauslösende Wirkung exogener Gonadotropine nicht sichtbar beeinflusste. Anzahl der Reagenten und Zeitpunkt der Ovulation entsprachen jenen von Kontrolltieren. Ob die geringfügig reduzierte Ovulationsrate bzw. das Vorhandensein einiger praeovulatorischer Follikel schon als LH-Mangel anzusprechen sind, läßt sich nicht beantworten.

IV. Einfluß von ACTH auf den Ovulationsprozeß

Die Klärung der Frage, ob und über welchen Wirkungsmechanismus ACTH den Ovulationsprozeß beeinflusst, erfordert unterschiedliche methodische Voraussetzungen. Wenn ACTH in der Proöstrusphase zyklischen Jungsauen verabreicht wird ("spontane Ovulation"), dann kann dessen Wirkung nur auf der Grundlage endogener Hormonsteuerung gedeutet werden. Bei einer hormonellen Auslösung der Ovulation ("induzierte Ovulation") trifft eine gleichzeitige ACTH-Behandlung nicht nur auf die Hormone des aktivierten hypophysären-ovariellen Regelkreises, sondern auch auf "überschüssige" Anteile der exogenen Hormone. Behandlungseffekte sind dann noch zusätzlich unter diesem Aspekt zu beurteilen; die Interpretationen werden dadurch komplizierter. Beginn und Dauer der Behandlung können weitere Hinweise auf den Wirkungsmechanismus geben.

a) Wirkung des ACTH auf spontane Ovulationen

Durch ACTH-Behandlungen vom 17. bis 22. Zyklustag (-4 bis +1) sind bei allen Tieren Ovulationen unterdrückt worden (Gruppe 1a, Tab. 8). Bis zum Tag der Schlachtung (3 Tage nach dem erwarteten Ovulationstermin)

Tabelle 8:

Wirkung von ACTH auf spontane Ovulationen bei Jungsauen
Behandlung mit täglich 80 I.E. ACTH von Tag -4 bis +1
Schlachtung erfolgte am Tag +3

Gruppe 1a

Tier-Nr.	Ovarbefund					
	Corpora albicantia	Corpora lutea	Ovulat. verzög.	Follikel 5-10 mm	Follikel über 10 mm	Zysten
1	9	-	-	13	1	-
2	8			14	-	-
3	13	-	-	-	-	-
4	6	-	-	8	-	-
5	13	-	-	6	-	-
6	6	-	-	12	-	-
7	14	-	-	6	-	-

Ø 9,9/Tier

Tabelle 9:

Wirkung von ACTH und HCG auf spontane Ovulationen bei Jungsauen
Behandlung mit täglich 80 I.E. ACTH von Tag -4 bis +3, 600 I.E. HCG +2
Schlachtung erfolgte am Tag +4

Gruppe 1b

Tier-Nr.	Ovarbefund					
	Corpora albicantia	Corpora lutea	Ovulat. verzög.	Follikel 5-10 mm	Follikel über 10 mm	Zysten
8	1	6	+4	-	-	-
9	6	-	-	17	-	5 ± 10 mm
10	6	-	-	32	-	-
11	8	-	-	22	-	-
12	19	2	+4	13	-	-

Ø 8,0/Tier

waren junge Corpora lutea nicht gebildet worden. Auf den Ovarien befanden sich nur Corpora albicantia - im Durchschnitt 9,9 pro Tier; synchrone Ovulationen waren durch das PMS/HCG-Präparat also induziert worden. Daß danach ein neuer Sexualzyklus einsetzte, kann aus der großen Zahl von Follikeln zwischen 5 bis 10 mm gesehen werden, d.h. sie hatten etwa den Durchmesser von Follikeln, wie sie für die Brunstphase typisch sind. Die durchschnittliche Zahl dieser "praeovulatorischen" Follikel betrug 10,0 pro Tier. Dies entspricht etwa der normalen Ovulationsrate. Nur bei einem Schwein fehlten "praeovulatorische" Follikel; dort waren 8 Eibläschen in der Größe von nur 3 bis 5 mm entwickelt.

Auf Grund der Ergebnisse dieses Experiments kann festgestellt werden, daß durch die ACTH-Behandlung die Ausbildung einer neuen Follikelwelle nicht verhindert wurde; nur Ovulationen wurden unterdrückt. Es scheint, daß in diesem Fall ein LH-Defizit vorlag. Um zu prüfen, ob die Ovulationshemmung durch ein LH-Defizit verursacht wurde, ist an einer kleinen Tiergruppe versucht worden, mit exogenem HCG diese überständigen, praeovulatorischen Follikel zur Ovulation zu bringen. In dieser Versuchsgruppe (1b) wurden die Tiere vom 17. bis 24. Zyklustag (-5 bis +3) mit 80 I.E. ACTH/Tag behandelt. Am 2. Tag nach dem theoretischen Ovulationstermin (+2) erhielten die Schweine je 600 I.E. HCG. Die Schlachtung erfolgte 2 Tage nach der HCG-Injektion, d.h. 1 Tag nach Absetzen der ACTH-Behandlung. Aus dem Ovarbefund (Tab. 9) ergab sich, daß 2 der 5 Tiere unmittelbar vor der Schlachtung, d.h. 48 Stunden nach der HCG-Injektion, ovuliert hatten. Bei einem Tier war der Ovulationsprozeß noch nicht abgeschlossen, da noch 13 ovulationsbereite Follikel zu beobachten waren. Die Ovarien der übrigen 3 Tiere besaßen Follikel mit Anzeichen unmittelbar bevorstehender Ovulation (starke Vaskularisierung, sichtbare Ovulationspunkte). Die durchschnittliche Zahl solcher Follikel war mit 21,0 pro Tier verhältnismäßig hoch und ist wahrscheinlich der HCG-Injektion zuzuschreiben. Nur bei einem Tier wurden einige Zysten beobachtet. Durch die HCG-Injektion wurde also die ACTH-bedingte Ovulationshemmung teilweise aufgehoben. Bei etwas späterer Schlachtung als 48 Stunden nach der HCG-Injektion

wären sehr wahrscheinlich bei den anderen 3 Schweinen die bevorstehenden Ovulationen zum Abschluß gekommen.

b) Wirkung des ACTH auf induzierte Ovulationen

In der folgenden Versuchsserie sollte geprüft werden, in welchem Maße ACTH die ovulationsinduzierende Wirkung des PMS/HCG-Präparates "Suigonan" beeinflusst. In beiden Versuchsgruppen wurde die ACTH-Behandlung gleichzeitig mit der Gonadotropininjektion begonnen und in Gruppe 1c bis 2 Tage v o r der erwarteten Ovulation fortgeführt (-5 bis -2), in Gruppe 1d wurden ACTH-Injektionen 4 Tage länger, d.h. 1 Tag über den erwarteten Ovulationstermin hinaus, verabreicht (-5 bis +1). Die Ergebnisse sind in Tab. 10 und 11 zusammengefaßt.

Bei der kurzzeitigen ACTH-Behandlung hatten zum Zeitpunkt der Schlachtung am Tage +3 alle Tiere Gelbkörper aufzuweisen (Tab. 10). Bei 2 Schweinen waren diese erst ca. 24 Stunden alt, d.h. die Ovulationen waren mit 2tägiger Verzögerung eingetreten. Die übrigen 5 Tiere hatten zwar termingerecht ovuliert, doch wurden bei diesen sehr hohe Gelbkörperzahlen zwischen 15 und 38 festgestellt. Ein Schwein mit insgesamt 9 Gelbkörpern besaß noch 8 Zysten, 16 bis 21 mm groß, die teilweise blutige Follikelflüssigkeit enthielten. Zysten, Blutfollikel und Follikel in "Ovulationsgröße" wurden noch bei jenem Schwein (Nr. 14) gesehen, das neben 38 Gelbkörpern noch 6 "überständige" Follikelbildungen aufwies.

Auch bei längerer ACTH-Behandlung, 1 Tag über den erwarteten Ovulationstermin hinaus, war die ovulationsauslösende Wirkung des PMS/HCG-Präparates nicht gehemmt worden. Von 14 praepuberalen Jungsauen hatten 13 ovuliert (Tab. 11). Die Schlachtungen, die 3 bzw. 5 Tage nach dem erwarteten Ovulationstermin erfolgten, ließen weiter erkennen, daß bei 4 Tieren die Ovulationen um 2 bzw. 4 Tage verzögert waren. Bei 2 dieser 4 Tiere befanden sich auf dem gleichen Ovar Gelbkörper, die im Alter um 2 Tage differierten. In der Abb. 1 (Tafel III) sind die Eierstöcke von Schwein



Abb. 1: Ovulationen verschiedenen Alters auf einem Eierstock. Neben der großen Zyste ist als dunkler Punkt eine frische Ovulation zu erkennen (Ov), darunter befindet sich ein schon funktions-tüchtiger Gelbkörper (GK).

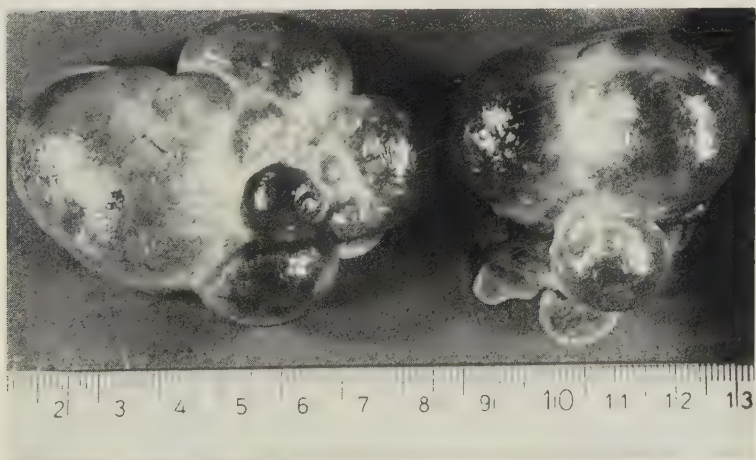


Abb. 2: Zystisch degenerierte Ovarien des Tieres 23 aus der Gruppe 1d

Tabelle 10:

Wirkung von ACTH auf induzierte Ovulationen bei Jungsauen
Behandlung mit täglich 80 I.E. ACTH von Tag -5 bis -2
Schlachtung erfolgte am Tag +3

Gruppe 1c		Ovarbefund			
Tier-Nr.	Corpora lutea	Ovulat. verzög.	Follikel 5-10 mm	Follikel über 10 mm	Zysten
13	9	-	-	-	8 a 16-21 mm
14	38	-	4	6	7 a 15 mm
15	15	-	-	-	-
16	7	+2	-	-	-
17	9	+2	-	-	-
18	19	-	-	-	-
19	31	-	-	-	-

Ø 18,2/Tier

Tabelle 11:

Wirkung von ACTH auf induzierte Ovulationen bei Jungsauen
Behandlung mit täglich 80 I.E. ACTH von Tag - 5 bis +1
Schlachtung erfolgte am Tag +5 (*+3)

Gruppe 1d		Ovarbefund			
Tier-Nr.	Corpora lutea	Ovulat. verzög.	Follikel 5-10 mm	Follikel über 10 mm	Zysten
20	12	-	-	-	1 a 22 mm
21	5	-	-	1	1 a 20 mm
22	9	-	-	-	1 a 21 mm
23	4	-	-	3	7 a 17-42 mm
24	1	-	-	1	4 a 18-21 mm
25	13	-	-	1	1 a 20 mm
26	7	+4	-	-	-
27	-	-	-	-	5 a 17-22 mm
28	2	+4	-	3	-
29*	13	-	-	-	-
	3	+2	-	-	1 a 20 mm
30*	7	-	-	-	-
	2	+2	-	-	8 a 10-30mm
31*	14	-	-	1	-
32*	6	-	-	-	1 a 20 mm
33*	26	-	-	-	4 a 20 mm

Ø 8,9/Tier

Nr. 29 abgebildet. Neben der großen Zyste ist als dunkler Punkt eine frische Ovulation (Ov) festzustellen; darunter befindet sich ein schon vaskularisierter Gelbkörper (GK) im Alter von etwa 3 Tagen. Insgesamt gesehen war die durchschnittliche Ovulationsrate mit 8,9 geringer als bei kürzerer Behandlung oder wie sie nach PMS/HCG-Induktion ermittelt wurde. Nur bei einem Tier wurde mit 26 Gelbkörpern eine außergewöhnlich hohe Zahl festgestellt.

Ein weiterer Unterschied zum vorstehenden Versuch (1c) bestand darin, daß bei längerer ACTH-Behandlung bei 11 von 14 Tieren zwischen 1 bis 8 Zysten beobachtet wurden. Diese waren zwischen 17 und 42 mm groß, im Durchschnitt 20 bis 25 mm und in wenigen Fällen mit blutigem Inhalt gefüllt. (Die Abb. 2 (Tafel III) zeigt die Ovarien von Schwein Nr. 23, Tab. 11; deutlich sind 7 große Zysten zu erkennen.) Die Zahl ovulierter, großer Follikel zwischen 5 bis 10 mm war, verglichen mit der Häufigkeit der Zysten, gering. Die Zystenbildung scheint dadurch bedingt, daß einige der induzierten Follikel nicht ovulierten und dafür zystisch entarteten. Diese Erkenntnis läßt sich daraus ableiten, daß sich bei Einbeziehung aller Gelbkörper, großer Follikel und Zysten ein Durchschnitt von 12,0 Follikelbildungen errechnet, wie es nach Injektion des PMS/HCG-Präparates allgemein beobachtet wurde (SCHILLING u. MINAR, 1971).

Wie diese Versuche zeigen, ist die Wirkung exogener ACTH-Gaben auf den Ovulationsprozeß unterschiedlich. ACTH-Behandlungen im späten Diöstrus zyklischer Tiere bewirkten in allen Fällen Ovulationshemmung. Diese konnte durch 600 I.E. HCG teilweise aufgehoben werden. Dagegen wurde die ovulationsauslösende Wirkung eines PMS/HCG-Präparates durch ACTH nicht unterdrückt, nur der Zeitpunkt der Ovulation wurde bei einigen Tieren um 2 bis 4 Tage verzögert. Bei Absetzen der ACTH-Behandlung 2 Tage vor dem erwarteten Ovulationstermin erfolgten die Ovulationen relativ ungestört; bemerkenswert war dann, daß überdurchschnittlich viel Gelbkörper gebildet wurden. Starke Störungen des Ovulationsprozesses entstanden aber, wenn ACTH 7 Tage lang nach der PMS/HCG-Injektion,

d.h. 1 Tag über den erwarteten Ovulationstermin hinaus, appliziert wurde. Die Ovulationsrate war dann deutlich verringert, auf fast allen Ovarien - bei termingerechter wie verzögerter Ovulation - wurden große Zysten festgestellt.

Das Brunstverhalten der behandelten Schweine lief mit den Follikelreifungsprozessen auf den Ovarien weitgehend parallel. Bei Schweinen mit spontanen Ovulationen konnten Beginn und Ende der Rauschen nach äußeren Symptomen nicht sicher festgelegt werden. Die Tiere zeigten geringgradige Schwellung und Rötung der Vulva, schwache Schleimsekretion bestand nur bei etwa 1/3 der Schweine. Bei Schweinen mit induzierten Ovulationen konnten dagegen die Rauschen eindeutig diagnostiziert werden; die äußeren Symptome waren gut ausgeprägt. Wie erwartet, setzten die Rauschen termingerecht am 3./4. Tag nach der Injektion ein; bei kurzzeitiger Behandlung waren diese Erscheinungen am 5. Tag weitgehend abgeklungen. Hochgradige Schwellung und Rötung der Vulva sowie eine verlängerte Brunstdauer bei einigen Tieren bis zum Schlachtermin (+3), wurden bei längerer ACTH-Behandlung festgestellt. Die Ovarialzysten haben demnach vermehrt Östrogene produziert.

V. Einfluß von Glucocorticoiden auf den Ovulationsprozeß

Nachdem ein hemmender Einfluß des ACTH auf den Ovulationsprozeß nachgewiesen wurde, war es notwendig, nachzuprüfen, ob und inwieweit die Nebennierenrinde an diesen Wirkungen beteiligt ist. Es wurde dabei von der Überlegung ausgegangen, daß ACTH in erster Linie die Glucocorticoidsekretion stimuliert und demnach über diesen Weg den Ovulationsprozeß beeinflusst. Direkte Hemmung des exogenen ACTH auf das Ovar oder über einen internen, hypophysär-hypothalamischen Regelkreis würde dadurch besser abzugrenzen sein. Auch in dieser Versuchsserie wurde das gleiche Behandlungsprinzip wie mit ACTH benutzt und die Wirkung von exogenen Glucocorticoiden auf "spontane" und "induzierte" Ovulationen untersucht.

Auch Zeitpunkt und Dauer der Applikation waren weitgehend vergleichbar. Die Behandlungen erfolgten mit Flumetason zweimal täglich mit 1,25 mg und mit Dexamethason einmal täglich mit 20 mg.

a) Wirkung auf spontane Ovulationen

In diesem Experiment (Gruppe 2a, Tab. 12) mit Jungsauen wurde ab 16. Tag eines durch PMS/HCG-induzierten Zyklus' mit der Flumetasonbehandlung begonnen und diese bis 3 Tage nach der erwarteten Ovulation fortgesetzt (-5 bis +3). Durch die zeitlich ausgedehnte Behandlung und den späten Schlachttermin sollte die erwartete Ovulationsverzögerung möglichst sicher erfaßt werden. Bei der Schlachtung 8 Tage nach dem erwarteten Ovulationstermin zeigte es sich, daß durch die vorausgehende PMS/HCG-Injektion bei 9 von ursprünglich 10 Tieren dieser Versuchsgruppe Ovulationen ausgelöst und ein Sexualzyklus induziert worden waren. Die durchschnittliche Ovulationsrate betrug mindestens 9,6/Tier, soweit dies bei dem relativ späten Schlachttermin aus der Zahl der Corpora albicantia noch zuverlässig zu ermitteln war (Tab. 12).

Neue Ovulationen waren aber bis zum 8. Tag nach dem erwarteten Ovulationstermin, d.h. bis zum 5. Tag nach Absetzen der Behandlung nicht erfolgt. Überraschend war der Befund, daß auch keine praeovulatorischen Follikel ausgebildet waren. Nur bei einem Schwein wurden 17 Follikel mittlerer Größe - zwischen 5 bis 8 mm gezählt. Die Ovarien der anderen Tiere enthielten in großer Zahl Follikel, die kleiner als 5 mm waren. Zysten kamen in keinem Fall vor. Aus diesem Ergebnis muß man schließen, daß durch die Behandlung mit Flumetason ab 16. Zyklustag das Follikelwachstum gehemmt wurde.

Vermutlich kann auch Dexamethason bei zyklischen Schweinen die Ovulation hemmen (Gruppe 3a). Bei 3 Tieren (von ursprünglich 6, bei denen die Geschlechtsreife induziert wurde), die vom 17. bis 21. Zyklustag

(-4 bis 0) täglich 20 mg Dexamethason erhielten, hatte 8 Tage nach Absetzen der Behandlung nur 1 Tier ovuliert. Bei den beiden anderen Tieren wurden nur kleine bis mittelgroße Follikel festgestellt, die Ausbildung ovulatorischer Follikel war vermutlich auch durch diese Substanz gehemmt worden.

Tabelle 12:

Wirkung von Flumetason auf spontane Ovulationen bei Jungsauen
Behandlung mit täglich 2,5 mg Flumetason von Tag -5 bis +3
Schlachtung erfolgte am Tag +8

Gruppe 2a

Tier-Nr.	Ovarbefund				
	Corpora albicantia	Corpora lutea	Follikel 5-10 mm	Follikel über 10 mm	Zysten
34	6	-	-	-	-
35	10	-	-	-	-
36	10	-	-	-	-
37	7	-	-	-	-
38	19	-	17	-	-
39	8	-	-	-	-
40	8	-	-	-	-
41	13	-	-	-	-
42	7	-	-	-	-

Ø 9,6/Tier

b) Wirkung auf induzierte Ovulationen

In 2 Versuchsgruppen wurde gleichzeitig mit der PMS/HCG-Injektion eine Flumetasonbehandlung begonnen und in der einen Gruppe (Gruppe 2b) bis 1 Tag vor (-5 bis -1) im anderen Fall (Gruppe 2c) bis 2 Tage nach der erwarteten Ovulation (-5 bis +2) fortgesetzt. Flumetason, bis 1 Tag vor dem erwarteten Ovulationstermin verabreicht (Tab. 13), hat die Ovulation nicht unterdrücken können. Nach der Schlachtung am Tag +3 waren bei allen Tieren Gelbkörper - im Mittel 10,5 pro Tier - ausgebildet.

Tabelle 13:

Wirkung von Flumetason auf induzierte Ovulationen bei Jungsauen
Behandlung mit täglich 2,5 mg Flumetason von Tag -5 bis -1
Schlachtung erfolgte am Tag +3

Gruppe 2b

Tier-Nr.	Ovarbefund				
	Corpora lutea	Ovulat. verzög.	Follikel 5-10 mm	Follikel über 10 mm	Zysten
43	6	+3	-	3	2 a 15 mm
44	13	+2	-	1	-
45	7	+3	-	-	-
46	16	+3	-	-	-

Ø 10,5/Tier

Tabelle 14:

Wirkung von Flumetason auf induzierte Ovulationen bei Jungsauen
Behandlung mit täglich 2,5 mg Flumetason von Tag -5 bis +2
Schlachtung erfolgte am Tag +7

Gruppe 2c

Tier-Nr.	Ovarbefund				
	Corpora lutea	Ovulat. verzög.	Follikel 5-10 mm	Follikel über 10 mm	Zysten
47	9	+3	1	-	-
48	24	+5	-	-	-
49	12	+2	-	6	-
50	9	+2	1	-	2 a 20 mm
51	26	+2	-	-	-

Ø 16,0/Tier

Auch nach Flumetasonbehandlung bis 2 Tage über den erwarteten Ovulationstermin hinaus (Tab. 14), wurden bei allen Tieren Gelbkörper ermittelt, im Durchschnitt 16 pro Tier. Am Alter der Gelbkörper ließ sich erkennen, daß die Ovulationen in beiden Gruppen mit einer Verzögerung von mehreren Tagen stattfanden. Nach der kürzeren Flumetasonbehandlung ovulierten die Schweine etwa 3 Tage später als erwartet. Wurde die Behandlung über den Ovulationstermin (bis Tag +2) fortgesetzt, traten Ovulationsverzögerungen von 2 bis zu 5 Tagen auf (Schwein Nr. 48). Auch nach sehr kurzer Dexamethasonbehandlung (-3 bis 0) wurde der Ovulationszeitpunkt um 1 - 4 Tage verzögert. Für beide Versuche mit Flumetason gilt also, daß Ovulationen zwar nicht unterdrückt wurden, jedoch mindestens 2 bis 3 Tage verzögert auftraten. Die Unterschiede in der Behandlungsdauer waren dabei offensichtlich ohne Einfluß, und überständige größere Follikel waren in beiden Gruppen nur noch in geringer Zahl anzutreffen. Zysten wurden nur bei je einem Tier aus beiden Behandlungsgruppen beobachtet, und zwar kamen diese bei jenen Tieren vor, die noch 6 bzw. 3 größere Follikel besaßen.

Auch Dexamethason, das nur vom Tag -3 bis 0 appliziert wurde, zeigte die gleiche verzögernde Wirkung auf den Ovulationsprozeß (Tab. 15). Erst 1 bis 4 Tage nach dem erwarteten Termin haben die Tiere ovuliert, allerdings mit einer Ovulationsrate von 14 Gelbkörpern/Tier. In dieser Gruppe waren keine großen, überständigen Follikel festzustellen. Ein Tier mit der niedrigen Zahl von 9 Gelbkörpern hatte 4 Zysten, 2 waren blutig entartet.

Die Versuche mit Glucocorticoiden haben übereinstimmend ergeben, daß schon durch relativ geringe Dosierungen der Ovulationsprozeß beeinflusst werden konnte. Starke Behandlungseffekte wurden erzielt, wenn die Applikationen bei zyklischen Tieren im späten Diöstrus erfolgten. Dann unterblieben Ovulationen vollständig, und selbst das Wachstum der Graaf'schen Follikel war gehemmt. Dagegen konnten Glucocorticoide die ovulationsauslösende Wirkung des PMS/HCG-Präparates nicht unterdrücken, doch war der Ovulationsprozeß in allen Fällen um 2 bis 5 Tage verzögert.

Tabelle 15:

Wirkung von Dexamethason auf induzierte Ovulationen bei Jungsauen
Behandlung mit täglich 20 mg Dexamethason von Tag -3 bis 0
Schlachtung erfolgte am Tag +5

Gruppe 3b

Tier Nr.	Corpora lutea	Ovulations- verzögerung (Tage)	Ovarbefund		Zysten
			Follikel 5-10 mm	Follikel üb. 10 mm	
52	21	+3	-	-	-
53	9	+1	3	-	4 a 20-30 mm
54	16	+1	-	-	-
55	10	+4	-	-	-
56	14	+1	-	-	-

Ø 14/Tier

Die Zahl der ovulierten oder ovulationsbereiten Follikel war nach kombinierter PMS/HCG-Glucocorticoidstimulation höher als normal; nur in Einzelfällen waren große überständige Follikel zu beobachten, und trotz verzögertem Ovulationstermin waren die meisten Follikel noch zu Gelbkörpern umgebildet worden. Zysten als Symptom von Ovulationsstörungen traten nur in 2 Fällen auf. Die geringen Unterschiede zwischen Flumetason und Dexamethason sind wahrscheinlich eher durch die kürzere Behandlungszeit oder nicht äquivalente Dosierung als durch unterschiedliche Wirkungsweise der Substanzen zu erklären.

Auch in diesen Behandlungsgruppen entsprachen die äußeren Brunstsymptome weitgehend den Veränderungen auf den Ovarien. Bei Ovulationshemmung und unterdrücktem Follikelwachstum, wie es in der Gruppe 2a bei Schweinen mit spontaner Ovulation beobachtet wurde, waren an den äußeren Genitalorganen keine Brunstreaktionen zu ermitteln. Bei verzögerten Ovulationsterminen setzten Rauschen etwa am 4. bis 5. Tag nach der PMS/HCG-Injektion ein, meist etwas schwächer als bei unbehandelten Tieren beobachtet wurde. Die Rauschen hielten aber länger an, im Durchschnitt

bis zum 7./8. Tag - in Extremfällen auch bis zum 9./10. Tag nach der Injektion mit PMS/HCG - entsprechend der zeitlichen Verschiebung der Ovulation.

D. DISKUSSION

Mit diesen Untersuchungen wurden Hinweise dafür erbracht, daß ein während der Östrusphase aktiviertes Nebennierenrindensystem den Ovulationsprozeß beim Schwein beeinflusst. Unterdrückung oder Verzögerung der Ovulation und Störung in der Follikelbildung wurden beobachtet. Die benutzte Dosierung hat dabei zu Änderungen in der Nebennierenfunktion geführt, wie durch histologische Untersuchungen nachzuweisen war.

Am einfachsten sind die Reaktionen bei zyklischen Tieren zu deuten. Sowohl ACTH wie auch Glucocorticoide (Flumetason) haben Ovulationen vollständig unterdrückt; die Hemmung bestand noch bis zum Schlachtermin, d. h. 2 bzw. 5 Tage nach Absetzen der Behandlung. Bei den mit ACTH behandelten Tieren war das praeovulatorische Follikelwachstum nicht behindert, fast alle Schweine hatten Follikel in "Ovulationsgröße". Die Hemmung durch Flumetason erstreckte sich dagegen auch auf das praeovulatorische Follikelwachstum; nur kleine oder mittelgroße Follikel wurden registriert.

Die durch ACTH und Glucocorticoide bewirkte Hemmung der Ovulation ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf einen LH-Mangel zurückzuführen. Als Hinweis kann jener Test mit 5 Schweinen angesehen werden, bei denen durch eine Injektion von 600 I.E. HCG die ACTH-abhängige Ovulationshemmung teilweise aufgehoben werden konnte. Weitere Hinweise für einen LH-Mangel sind aus der Parallelität der Ergebnisse abzuleiten, wie sie andere Untersucher veröffentlichten. LIPTRAP (1970) beobachtete nach ACTH-Behandlung von 2 Schweinen vom 14. bis 24. Zyklustag ebenfalls Ovulationshemmung - allerdings bei starker Zystenbildung. LH-Hemmung nach ACTH-Behandlung wiesen LIPTRAP und RAESIDE (1968) bei Ebern

nach. Auch die Hemmung von Ovulationen bzw. Fortpflanzungstätigkeit bei Labortieren durch ACTH sind ebenfalls schon mehrfach als Folge eines LH-Defizits gedeutet worden (CHRISTIAN u. Mitarbeiter, 1965; JARRET, 1965; HAGINO u. Mitarbeiter, 1968). Hier beim Schwein wurde gezeigt, daß auch sehr viel niedrigere Dosierungen als bei Labortieren solche Hemmeffekte auslösen können.

Die verschiedentlich gestellte Frage (CHRISTIAN, 1964 b; CHRISTIAN u. Mitarbeiter, 1965; JARRET, 1965), ob an dieser Hemmung der Fortpflanzungsprozesse die Nebennierenrinde beteiligt ist, kann nach den Ergebnissen dieser Untersuchung wohl bejaht werden; erhöhte Glucocorticoidkonzentrationen durch ACTH oder durch exogene Glucocorticoide selbst haben gleichermaßen die Ovulation blockiert, vermutlich über eine Hemmung des Luteinisierungshormons. Auch bei Labortieren haben Glucocorticoide ähnliche Hemmwirkungen auf Ovulationen ausgelöst (HAGINO u. Mitarbeiter, 1968). Auf eine LH-Hemmung beim Schwein als Folge der Stimulierung der Nebennierenrinde durch ACTH deuten auch die Versuche von LIPTRAP u. RAESIDE (1968), die nach ACTH-Gaben bei adrenaletomierten Ebern keinen Rückgang der LH-Aktivität nachweisen konnten, der aber bei intakten Ebern zu beobachten war. Daß nach Flumetasonbehandlung hierbei auch das Follikelwachstum gehemmt wurde, muß vielleicht als Effekt höherer Dosierung erklärt werden und braucht nicht eine spezielle Hemmwirkung von Flumetason für FSH bedeuten.

Durch ACTH stimulierte adrenale Androgene kommen wahrscheinlich für die Hemmung des LH-Release beim Schwein nicht in Betracht, wie dies von CHRISTIAN u. Mitarbeitern (1965) nach Untersuchungen bei Nagern einmal vermutet wurde. Die unstimulierte Nebenniere des ♀ Schweines produziert höchstens Spuren von Androgenen (CLARK u. Mitarbeiter, 1965), und auch bei durch Streß stimulierten Nebennieren des Schweines beträgt die Androgenproduktion nur 1/50 der Glucocorticoidproduktion (HEAP u. Mitarbeiter, 1966).

Wesentlich komplizierter ist die hormonphysiologische Deutung der Befunde, welche die Wirkung von ACTH bzw. Glucocorticoiden auf induzierte Ovulationen betreffen. Die gleichzeitig mit dem ovulationsauslösenden PMS/HCG-Präparat einsetzenden Behandlungen haben in keinem Fall die Ovulationen unterdrückt. Hier erfolgten Verzögerungen im Ovulationstermin, Änderungen in der Ovulationsrate und Störungen in der Follikelbildung. Daß HAGINO u. Mitarbeiter (1968) bei Ratten PMS-induzierte Ovulationen durch ACTH nahezu vollständig und mit Dexamethason zu etwa 75 % unterdrücken konnten, ist möglicherweise eine Frage der höheren Dosierung.

Zwischen ACTH und Glucocorticoiden bestanden jedoch Wirkungsunterschiede, die wahrscheinlich auch von der verwendeten Dosis her zu berücksichtigen sind. Flumetason und Dexamethason hatten in allen Versuchsgruppen und bei allen Tieren den Eintritt des Ovulationstermins um 1 bis 5 Tage verzögert. Das war auch der Fall, wenn die Behandlungen schon 1 Tag vor der erwarteten Ovulation beendet wurden. Die verzögerten Ovulationen liefen dabei ohne Störungen ab; Zystenbildung oder Blutfollikel wurden nur selten beobachtet. Nach ACTH-Behandlung waren die hormon-induzierten Ovulationen nur etwa bei 1/3 der behandelten Jungsauen verzögert; gleichgültig, ob die Behandlung schon 2 Tage vor dem erwarteten Ovulationstermin abgesetzt oder noch 1 Tag darüber hinaus fortgeführt wurde. Gegenüber der Behandlung mit Glucocorticoiden war aber das gehäufte Auftreten von Ovarialzysten bemerkenswert; bei längerer ACTH-Behandlung hatten ca. 80 % der Jungsauen 1 bis 8 Zysten zwischen 10 und 42 mm ausgebildet, die teilweise blutige Follikelflüssigkeit enthielten.

Aus den Ergebnissen kann man folgern, daß unmittelbar nach Absetzen der Glucocorticoide bzw. schon während der ACTH-Gaben genügend LH für den Ovulationsvorgang verfügbar war. Daß dieses LH eventuell eine Nachwirkung des eingesetzten Gonadotropinpräparates sein könnte, ist angesichts der niedrigen Dosierung und des großen Zeitabstandes von 6 bis 10 Tagen zwischen Injektion und verzögerter Ovulation wenig wahrscheinlich. Richtiger dürfte die Hypothese sein, daß durch rasches Follikelwachs-

tum als Folge der Gonadotropinstimulation in kurzer Zeit größere Östrogenmengen gebildet wurden, die zu verstärkter Produktion von LH führten, das dann auch leichter freigesetzt wurde. Die verschiedentlich beobachteten hohen Ovulationsraten von durchschnittlich 18,2 Gelbkörpern nach 4tägiger ACTH-Behandlung (Gruppe 1c) und 16 Gelbkörpern nach 8tägiger Flumetasonbehandlung (Gruppe 2c) weisen auf höhere LH-Werte bzw. Störungen im FSH-LH-Verhältnis hin.

Vermutlich ist die LH-Freisetzung unter ACTH-Einfluß mit stärkeren Störungen verbunden und letztlich die Ursache der Zystenbildung auf den Ovarien. Zystenbildung war typisch für induzierte Ovulationen, wo trotz bestehender ACTH-Wirkung die Ovulationen meist termingerecht erfolgten. Aber nur ein Teil der Follikel hatte sich zu Gelbkörpern umgebildet; neben einigen "überständigen" Follikeln waren andere zystisch entartet. In diesen Fällen ist eine spezifische ACTH-Wirkung auf die LH-produzierenden Zellen des Hypophysenvorderlappens nicht auszuschließen, wodurch der Prozeß der verzögerten LH-Freisetzung noch zusätzlich gestört wird. Diese intra-hypophysären Störungen im ACTH- und Gonadotropinregelkreis wird man auch aus LIPTRAP's Versuch ableiten können, der 2 z y k l i s c h e Schweine mit der dreifachen ACTH-Dosis (240 I.E./Tag) behandelte und feststellte, daß die Ovulationen durch diese hohen Dosen unterdrückt und große Zysten gebildet wurden. Nach Behandlung mit Glucocorticoiden bestehen solche intra-hypophysären Störungen vermutlich nicht, denn in dem vorliegenden Versuch erfolgten Ovulationen trotz Verzögerung von 1 bis 5 Tagen praktisch ohne Zystenbildung. Verzögerte Ovulationen mit sehr seltenen zystischen Entartungen wurden auch von SCHILLING u. HAACKS (1971) nach Gestagenbehandlung bei Kühen beobachtet; dort ovulierten "Reboundfollikel" mit 1 bis zu 10 Tagen Verzögerung spontan oder konnten durch 4000 I.E. HCG zur Ovulation gebracht werden.

Über die hormonphysiologischen Ursachen der Zystenbildung beim Schwein ist noch wenig bekannt. Nach JÖCHLE (1969) scheint die Ursache für das Auftreten von Ovarialzysten "in langdauernden oder irreversiblen Störungen

hypothalamischer Zentren zu liegen, die für den LH-Release verantwortlich zu machen sind". NALBANDOV (1952) unterschied beim Schwein zwischen kleinen Zysten, die reichlich Östrogen produzieren und durch eine Hypersekretion von FSH verursacht würden und großen Zysten, die Progesteron sezernieren und eine Imbalance von FSH und LH als Ursache haben sollen. VANDE PLASSCHE, SPINCEMAILLE u. BOUTERS (1971) stellten in den Hypophysen von Schweinen mit zystöser Eierstocksdegeneration blockierte, mit "LH-Granula beladene Zellen" im Hypophysenvorderlappen fest. Zusätzlich bestimmte SPINCEMAILLE (1971) höhere LH-Werte in Hypophysen von Schweinen mit anovulatorischen, total-zystösen Ovarien. VANDE PLASSCHE u. Mitarbeiter (1971) unterstützen die Hypothese einer LH-Blockade als Ursache für die Zystenbildung durch teilweise therapeutische Erfolge mit HCG. Nach Applikation von 600 I.E. HCG wurden bei einem Drittel der behandelten Sauen die Zysten luteinisiert und normale Zyklen ausgelöst. Auch für das Rind sind als Ursache der zystischen Entartung endokrine Imbalancen angenommen worden, so ein Mißverhältnis in der Bildung oder Abgabe von FSH und LH, das zu einem LH-Defizit führen soll (FRERKING u. Mitarbeiter, 1971). Wie beim Schwein hat sich auch bei der Zystenbehandlung des Rindes die Substitutionstherapie mit HCG bewährt (HEIDRICH u. FIEBIGER, 1970).

Inwieweit die Ergebnisse dieser experimentellen Untersuchungen als Hinweis dafür gelten können, daß auch Stressfaktoren allgemein ovulationshemmend wirken oder die Fortpflanzung hemmen können, läßt sich schwer sagen. Hier wäre zunächst zu klären, ob auch unter natürlichen Stresssituationen ACTH-Aktivitäten oder Corticosteroidwerte im Körper erreicht werden können, wie sie durch die Behandlungen in dieser Untersuchung geschaffen wurden. Die hier angewendeten Dosen dürften jedenfalls noch innerhalb eines physiologischen Wirkungsbereichs liegen, und die verwendeten ACTH-Gaben betrugen nur ein Drittel jener, die LIPTRAP (1970) bei geschlechtsreifen Schweinen verwendete.

Außerdem müssen Umweltfaktoren als Stressoren in ihrer ACTH-Wirkung sicherlich unterschiedlich bewertet werden. Wie in dieser Untersuchung gezeigt werden konnte, hat sich wenigstens ein kurzzeitiger Hitzestreß trotz eindeutiger Nebennierenrindenstimulation (angezeigt durch die deutliche Eosinopenie - siehe HAASE, 1971) nicht auf den Ovulationsprozeß ausgewirkt. Ein Klima von 30⁰ C und 90 % relative Feuchte haben nach PMS/HCG-Stimulation weder den Zeitpunkt der Ovulation noch die Zahl der gebildeten Gelbkörper signifikant verändert; das Brunstverhalten war ungestört. Damit finden die bisherigen experimentellen Ermittlungen an Schweinen ihre Bestätigung (EDWARDS u. Mitarbeiter, 1968), die keine Veränderungen in der Ovulationsrate bei kurzzeitiger Hitzeeinwirkung nachwiesen. Nur bei langem Aufenthalt in der Klimakammer wurde eine geringe Verlängerung des Zyklus sowie Brunstschwäche festgestellt (WARNICK u. Mitarbeiter, 1965). Die in den heißen Sommermonaten häufig beobachtete verminderte Fruchtbarkeit bei Sauen (IVOS u. Mitarbeiter, 1971) kann nicht mit verringerter Ovulationsrate erklärt werden. Daß sich hohe Temperaturen schädigend auf die Embryonalentwicklung auswirken (WARNICK u. Mitarbeiter, 1965; TOMKINS u. Mitarbeiter, 1967; EDWARDS u. Mitarbeiter, 1968), braucht in diesem Zusammenhang nicht weiter diskutiert werden.

Bei der Erörterung der Zusammenhänge zwischen Streß und Fruchtbarkeit ist weiter zu berücksichtigen, daß wegen der unterschiedlichen individuellen hormonellen Konstitution und wegen tierartlicher Unterschiede die Säugetiere verschieden auf Streßfaktoren reagieren. Wie schon erwähnt, muß das Schwein als besonders streßanfällige Tierart bezeichnet werden (UNSHELM, 1970), und die verwendeten Dosen brauchen bei anderen Tierarten nicht zu einer Ovulationshemmung zu führen. Über Wiederkäuer liegen ähnliche Versuche nicht vor. Die bei kleinen Labortieren durch ACTH und Glucocorticoide erzielten Störungen des Fortpflanzungsgeschehens sind im Hinblick auf die stark überhöhten Dosierungen zu bewerten. Doch sind andererseits gerade Nager typische Beispiele dafür, daß Streßsituationen wie Populationsdichte, soziale Rangstufen etc., die das Nebennierenrinden-

system beeinflussen, sich stark hemmend auf Fortpflanzungsprozesse auswirken. Dabei scheint nach den Untersuchungen von CHRISTIAN u. Mitarbeitern (1965); HAGINO (1968) und DUNN u. Mitarbeitern (1972) eine Störung in der LH-Ausschüttung das Wirkungsprinzip zu sein; das gleiche Prinzip, wie es hier für Schweine als zutreffend herausgestellt wird.

Auch beim Menschen bestimmter hormonaler Konstitution können nach LABHART (1971) psychogene Faktoren als Stressoren das zyklische Fortpflanzungsgeschehen hemmen. Sekundäre Amenorrhöen wurden z. B. als "Notstands-, Lager-, Flucht- oder Ghettoamenorrhöen" beschrieben. Allgemein wird verminderte Gonadotropinausschüttung festgestellt, und bei gewissen Formen sollen auch erhebliche Schwankungen in der Ausscheidung von Corticosteroiden beobachtet worden sein. Mit Recht wird von LABHART die Störung primär im Hypothalamus vermutet, ohne daß aber auf eine Beziehung zum adrenocorticotrophen System Bezug genommen wird. Die Ergebnisse dieser Untersuchung an Schweinen können, gleiche Wirkung vorausgesetzt, demnach auch für die Deutung derartiger Krankheitsbilder beim Menschen neue Denkansätze geben.

E. ZUSAMMENFASSUNG

An 56 Jungsauen wurde der Einfluß des Nebennierenrindensystems auf den Ovulationsprozeß untersucht. Erhöhte Corticoidspiegel im Blut wurden durch Stimulation der Nebennierenrinde mit ACTH (80 I.E./Tag) und durch Injektionen der Glucocorticoide Flumetason (2,5 mg/Tag) und Dexamethason (20 mg/Tag) erhalten. Die Behandlungen erfolgten einerseits an zyklischen Sauen mit spontanen Ovulationen, andererseits an Jungsauen, bei denen die Ovulationen durch ein PMS/HCG-Präparat induziert worden waren. Die Behandlungsdauer betrug nur wenige Tage (max. 9 Tage) und umfaßte die praeovulatorische und in einigen Gruppen auch die postovulatorische Zyklusphase. Zusätzlich wurde der Einfluß einer 11tägigen Temperaturbelastung (30° C bei 90 % relativer Feuchte) auf induzierte Ovulationen untersucht.

Durch histologische und histochemische Untersuchungen wurde nachgewiesen, daß die kurzzeitigen Behandlungen mit ACTH und Glucocorticoiden die Funktion der Nebennierenrinde stimulierten bzw. hemmten.

Die hohe Temperatur hat sich nicht auf den Ovulationsprozeß ausgewirkt; die geringfügige Reduktion der Ovulationsrate ist nicht statistisch signifikant.

Bei zyklischen Jungsauen wurden durch ACTH (17. bis 22. Zyklustag) Ovulationen vollständig unterdrückt; die Follikel waren jedoch bis zu prae-ovulatorischer Größe herangewachsen. Durch 600 I.E. HCG konnte die Ovulationshemmung teilweise aufgehoben werden.

Induzierte Ovulationen ließen sich durch ACTH weder bei kurzer (4 Tage) noch bei langer (7 Tage) Behandlung unterdrücken; nur einige Tiere (28 %) ovulierten verzögert. Bei längerer Behandlung wurden bei über 80 % der Jungsauen neben Gelbkörpern große Zysten beobachtet.

Glucocorticoide (Flumetason und Dexamethason) unterdrückten bei allen Tieren spontane Ovulationen mindestens 8 Tage, und das praeovulatorische Follikelwachstum war gehemmt. Induzierte Ovulationen wurden durch die Glucocorticoide nicht unterdrückt; die Ovulationen bei allen Tieren aber um 2 bis zu 5 Tagen verzögert. Ovulationsverzögerung wurde auch dann festgestellt, wenn die Behandlung 1 Tag vor der erwarteten Ovulation beendet wurde. Der verspätete Ovulationstermin lief ohne Zystenbildung ab.

Die durch ACTH und Glucocorticoide ausgelösten und weitgehend gleichartigen Störungen des Ovulationsvorganges werden mit einer Hemmung in der LH-Freisetzung erklärt. Ovulationen wurden völlig unterdrückt bei zyklischen Sauen mit spontanen Ovulationen. Induzierte Ovulationen wurden um 1 bis 5 Tage verzögert oder es entstanden in hohem Maße Zystenbildungen; in diesen Fällen ist die LH-Blockade unvollständig und wahrscheinlich auch das FSH-LH-Verhältnis gestört. Intrahypophysäre Interaktionen zwischen ACTH und Gonadotropinen sind möglich; die Substanzwirkungen sind jedoch über Funktionsänderungen der Nebennierenrinde zu erklären. Beziehungen zwischen Streß und Fortpflanzung werden diskutiert.

F. LITERATURVERZEICHNIS

ANTOPOL, W. (1950):

Anatomic changes produced in mice treated with excessive doses of cortisone.

Proc. Soc. Exp. Biol. 73, 262 - 265.

ARNOLD, J. (1866):

Ein Beitrag zu den feineren Strukturen und dem Chemismus der Nebennieren.

Virchows Arch. 35, 64 - 107.

AUGUSTINI, C. (1969):

Belastungsversuche an Mastschweinen.

Diss. Göttingen.

BACHMANN, R. (1954):

Die Nebenniere.

Hdb. mikr. Anat. d. Menschen.

6. Bd., 5. Teil, Springer-Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg.

BRADEN, A.W.H. und G.R. MOULE (1964):

Effects of stress on ovarian morphology and oestrous cycles in ewes.

Aust. J. agric. Res. 15, 937 - 949.

BRIMBLECOMBE, R.W., I.D.K. HALKERSTON und M. REISS (1954):

The effect of various ACTH extracts on the gonads.

J. Endocr. 10, 291 - 301.

BRUCE, H.M. (1959):

An exteroceptive block to pregnancy in the mouse.

NATURE, Lond., 184, 105.

BRUCE, H.M. (1960):

A block to pregnancy in the mouse caused by proximity of strange males.

J. Reprod. Fert. 1, 96 - 103.

BRUCE, H.M. (1961):

Time relations in the pregnancy block induced in mice by strange males.

J. Reprod. Fert. 2, 138 - 142.

BRUCE, H.M. (1963):

A comparison of olfactory stimulation and nutrition stress as pregnancy-blocking agents in mice.

J. Reprod. Fert. 6, 221 - 227.

BRUNNER, M.A., L.E. DONALDSON und W. HANSEL (1969):
Exogenous hormone (oxytocin, oestradiol, equine LH, ACTH, relaxin)
and luteal function in hysterectomized and intact heifers.
J. Dairy Sci. 52, 1849 - 1854.

CHAMPLIN, A.K. (1971):
Suppression of oestrus in grouped mice: The effects of various densities
and the possible nature of the stimulus.
J. Reprod. Fert. 27, 233 - 241.

CHANG, M.C. und FERNANDEZ-CANO (1959):
Effects of short changes of environmental temperature and low
atmospheric pressure on the ovulation of rats.
Am. J. Physiol. 196, 653 - 655.

CHRISTIAN, J.J. (1964 a):
Effect of chronic ACTH treatment on maturation of intact female mice.
Endocrinology 74, 669 - 679.

CHRISTIAN, J.J. (1964 b):
Actions of ACTH in intact and corticoid-maintained adrenal-ectomized
female mice with emphasis on the reproductive tract.
Endocrinology 75, 653 - 669.

CHRISTIAN, J.J., J.A. LLOYD und D.E. DAVIS (1965):
The role of endocrines in the self-regulation of mammalian populations.
Recent Prog. Horm. Res. 21, 501 - 578.

CHRISTIAN, J.J. (1967):
Effects of β^1 - 24 synthetic corticotrophin on reproductive tract and
kidneys of immature female mice.
Acta endocr., Copenh. 55, 62 - 70.

CHRISTIAN, J.J. (1971):
Population density and fertility in mammals.
In: The Action of Hormones: Genes to Population.
Ed. P. Foa, Charles C. Thomas, Springfield, Ill.

CLARK, A.F., J.I. RAESIDE und S. SOLOMAN (1965):
Studies on the urinary excretion of 17-Ketosteroids by the domestic pig.
Endocrinology 76, 427 - 433.

CROWCROFT, P. und F.P. ROWE (1957):
The growth of confined colonies of the wild house mouse (*Mus musculus* L.).
Proc. Zool. Soc. London 129, 359 - 370.

DEANESLY, R. (1958):
Secretion of androgens by the adrenal cortex of the mouse.
NATURE, Lond. 182, 262 - 263.

DUCKET, G., H.H. VARON und J.J. CHRISTIAN (1963):
Effects of adrenal androgens on parabiotic mice.
Endocrinology 72, 403 - 407.

DUNN, J.D., A. ARIMARA und L.E. SCHEVING (1972):
Effect of stress on circadian periodicity in serum LH and prolactin concentration.
Endocrinology 90, 29 - 33.

DUTT, R.H. (1963):
Critical period for early embryo mortality in ewes exposed to high ambient temperature.
J. Anim. Sci. 22, 713 - 719.

DUTT, R.H. (1964):
Detrimental effects of high ambient temperature on fertility and early embryo survival in sheep.
Int. J. Biomet. 8, 47 - 56.

DUTT, R.H., E.F. ELLINGTON und W.W. CARLTON (1959):
Fertilization rate and early embryo survival in shared and unshared ewes following exposure to elevated air temperature.
J. Anim. Sci. 18, 1308 - 1318.

EDWARDS, R.L., I.T. OMTVEDT, E.J. TURMAN, D.F. STEPHENS und G.W.A. MAHONEY (1968):
Reproductive performance of gilts following heat stress prior to breeding and early gestation.
J. Anim. Sci. 27, 1634 - 1637.

ELLENDORF, F., D. SMIDT, M. MONZAVIFAR und P. DE BOER (1970):
Temperature, humidity, and reproduction in mice.
II. Effect of 35⁰ C and RHs of 45 % and 91 % on body weight and genital tract.
Int. J. Biomet. 14, 85 - 93.

FORSHAM, P.H. (1968):
The adrenals.
In: Textbook of Endocrinology, 3. Edition.
Ed. R.H. Williams. Saunders, Philadelphia.

GANGWAR, P.C., C. BRANTON und D.L. EVANS (1965):
Reproductive and physiological responses of Holstein heifers to controlled and natural climatic conditions.
J. Dairy Sci. 48, 222 - 227.

HAASE, S. (1971):
Untersuchungen zur Erfassung des Adaptationsvermögens beim Hausschwein.
Diss. Berlin.

HAFEZ, E.S.E. (1968):

Reproduction in Farm Animals, 2. Edition.

Lea und Febiger, Philadelphia.

HAGINO, N. (1968):

Ovulation and mating behavior in female rats under various environmental stresses and androgen treatment.

Jap. J. Physiol. 18, 350 - 355.

HAGINO, N., M. WATANABE und J.W. GOLDZIEHER (1968):

Inhibition by adrenocorticotrophin of gonadotrophin-induced ovulation in immature female rats.

Endocrinology 84, 308 - 314.

HAGINO, N. und S. YAMAOKA (1971):

Influence of adrenal hormone on ovulation in the rat.

Anat. Rec. 169, 331 (abstr.).

HEAP, R.B., M. HOLZBAUER und H.M. NEWPORT (1966):

Adrenal secretion rates of C-19 and C-21 steroids before and after hypophysectomy in the pig and dog.

J. Endocr. 36, 159 - 176.

HEIDRICH, H.J. und K. FIEBIGER (1970):

Vergleichende therapeutische Versuche mit intrazystösen und intra-peritonealen Gonadotropinjektionen bei der großzystischen Ovar-entartung des Rindes.

Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 83, 204 - 205.

HOLMES, P.V. und A.D. DICKSON (1971):

The effect on the adrenal x-zone of blastocysts transplanted under the kidney capsule.

J. Reprod. Fert. 25, 111 - 113.

HOPPENBROCK, K.-H. (1968):

Untersuchungen zur Frage der Streßanfälligkeit des Schweines.

Diss. Göttingen.

IANNACONNE, A., J.L. GABRILOVE, A.R. SOHVAL

und L.J. SOFFER (1959):

The ovaries in Cushing's syndrome.

New Engl. J. Med. 261, 775 - 780.

IVOS, J. C. DOPLIHAR und G. MUHAXHIRI (1971):

Thermic stress as a factor of disturbances in the reproduction of pigs and possibility of prevention of these disturbances by the addition of ascorbic acid.

Vet. Arhiv, Zagreb 41, 202 - 215.

JARRET, R.J. (1965):

Effects and mode of action of ACTH upon the reproductive tract of the female mouse.

Endocrinology 76, 434 - 440.

JONES, I.C. (1957):

The adrenal Cortex.

University Press, Cambridge.

JÖCHLE, W. (1969):

Die Anwendung der Gestagene in Veterinärmedizin und Zootechnik.

In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie XXII/2.

Die Gestagene II, Springer- Verlag, Berlin - Heidelberg - New York.

KAR, A.B., J.N. KARKUM und S.K. ROY (1954):

The effect of adrenocorticotrophic hormone on the genital organs of young female rats.

Acta endocr., Copenh. 15, 101 - 108.

KITAY, J.I., D. HOLUB und J.W. JAILER (1959):

"Inhibition" of pituitary ACTH release after administration of reserpin or epinephrine.

Endocrinology 65, 548 - 554.

LABHART, A. (1971):

Die Nebennierenrinde.

In: Klinik der inneren Sekretion.

Herausg. A. Labhart, 2. Auflage.

Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York.

LIPTRAP, R.M. und J.I. RAESIDE (1968):

Effect of corticotrophin and corticosteroids on plasma interstitial cell-stimulating hormone and urinary steroids in the boar.

J. Endocr. 42, 33 - 43.

LIPTRAP, R.M. (1970):

Effect of corticotrophin and corticosteroids on oestrus, ovulation, and oestrogen excretion in the sow.

J. Endocr. 47, 197 - 205.

LUDVIGSEN, J. (1968):

The effect of adrenal cortical steroids in PEM-susceptible pigs.

Intern. Symp. on Meat Quality, May 6 - 10, Zeist, Holland, 109 - 111.

DU MESNIL DU BUISSON, F. und J.P. SIGNORET (1962):

Influence des facteurs externes sur le déclenchement de la puberté chez la truie.

Ann. Zootech. 11, 53 - 59.

MONZAVIFAR, M., F. ELLENDORF und D. SMIDT (1970):

Temperature, humidity and reproduction in mice.

I. Effect of 35°C and 65 - 70 % RH on fertility.

Int. J. Biomet. 14, 77 - 84.

NALBANDOV, A.V. (1952):

Anatomic and endocrine causes of sterility in female swine.

Fert. Steril. 3, 100 - 120.

NESBITT, jr., R.E.L., R.W. ABDUL-KARIM, J.T. PRIOR,

T.F. SHELLEY und J. E. ROURKE (1967):

Study of the effect of experimentally induced endocrine insults upon pregnant and nonpregnant ewes.

III. ACTH and propylthiouracil administration and the production of polycystic ovaries.

Fert. Steril. 18, 739 - 758.

PARKES, A.S. und R. DEANESLY (1966):

Relation between the gonads and the adrenal cortex.

In: Marshal's Physiology of Reproduction, Vol. III.

Ed. A.S. Parkes, Longmans, London.

PASLEY, J.N. und J.J. CHRISTIAN (1971):

Effects of ACTH on voles (*Microtus pennsylvanicus*) related to reproductive function and renal disease.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 137, 268 - 272.

SCHILLING, E., F. CERNE und M. MINAR (1971):

Induktion und Synchronisation von Brunst und Ovulation bei praepuberalen Jungsauen und die Fruchtbarkeit nach künstlicher Besamung.

Dt. tierärztl. Wschr. 78, 149 - 153.

SCHILLING, E. und E.A. DÜSING (1971):

Stimulation der inaktiven Ovarien anöstrischer Schafe und praepuberaler Jungschafe durch niedrig dosiertes Östradiol.

Zuchthygiene 6, 164 - 171.

SCHILLING, E. und M. MINAR (1971):

Die hormonale Stimulation des Schweineovars zur Zeit der Geschlechtsreife. Zbl. Vet. Med. A 18, 277 - 288.

SELYE, H. (1937):

Studies on adaption.

Endocrinology 21, 169 - 188.

SELYE, H. (1939):

The effect of adaption to various damaging agents on the female sex organs in the rat.

Endocrinology, 25, 615 - 632.

SINGH, K. B., D. CAVANAGH und P. S. RAO (1970):
Effects of continuous auditory stress on reproduction.
Int. J. Gynaec. Obstet. 8, No. 2.

SMITH, O. W. und G. V. SMITH (1952):
Endocrinology and related phenomena of the human menstrual cycle.
Recent Progr. Hormone Res. 7, 209 - 253.

SMITH, R. W. (1951):
Augmented excretion of urine gonadotrophins during ACTH administration.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 78, 868 - 872.

SOHVAL, A. R. und L. T. SOFFER (1951):
The influence of cortisone and adrenocorticotropin on urinary
gonadotropin excretion.
J. Clin. Endocr. 11, 677 - 687.

SPINCEMAILLE, J. (1971):
Endokrinologische Aspekte des östralen Zyklus bei Sauen.
21. Intern. Fachtagung für Fortpflanzung und künstliche Besamung
der Haustiere, 1. - 3. Okt. 1971, Wels, Österreich.

STOTT, G. H. und J. R. ROBINSON (1970):
Plasma corticoids as indicators of gonadotrophin secretion and
infertility in stressed bovine.
J. Dairy Sci. 53, 652 (abstr.).

STOTT, G. H. und R. J. WILLIAMS (1962):
Causes of low breeding efficiency in dairy cattle associated with
seasonal high temperature.
J. Dairy Sci. 45, 1369 - 1375.

TEAGUE, H. S., W. L. ROLLER und A. P. GRIFO, jr. (1968):
Influence of high temperature and humidity on the reproductive
performance of swine.
J. Anim. Sci. 27, 408 - 411.

THWAITES, C. J. (1967):
Embryo mortality in the heat stressed ewe.
J. Reprod. Fert. 14, 5 - 14.

THWAITES, C. J. (1969):
Embryo mortality in the heat stressed ewe.
J. Reprod. Fert. 19, 255 - 262.

TOMPKINS, E. C., C. J. HEIDENREICH und M. STOB (1967):
Effect of post-breeding thermal stress on embryonic mortality in swine.
J. Anim. Sci. 26, 377 - 380.

TREADWELL, B.L.J., E.D. SEVER, O.C. SAVAGE und
W.S.C. COPMAN (1964):
Side-effects of long-term treatment with corticosteroids and
corticotrophin.
Lancet 2, 1121 - 1123.

UNSHELM, J. (1970):
Konstitutionskriterien bei Schweinen verschiedener Rassen.
Habil.-Schrift Göttingen.

VANDEPLASSCHE, M., J. SPINCEMAILLE und R. BOUTERS (1971):
Die zystöse Eierstocksdegeneration bei der Sau.
Dtsch. tierärztl. Wschr. 78, 91 - 93.

VARON, H.H. und J.J. CHRISTIAN (1963):
Effects of adrenal androgens on immature female mice.
Endocrinology 72, 210 - 222.

VARON, H.H. und J.C. TOUCHSTONE (1964):
Hydroxycorticoids in mouse adrenals incubates.
Acta endocr., Copenh. 46, 65 - 70.

VERNIKOS-DANELIS, J. (1965):
The regulation of synthesis and release of ACTH.
Vitams Horm. 23, 97 - 152.

WEXLER, B.C. (1963):
Histologic alterations in the adrenal cortex of intact and
hypophysectomized rats following ACTH, pitressin, and adrenal steroids.
Endocrinology 72, 149 - 158.

WILSON, H., J.J. BORRIS und R.C. BAHN (1958):
Steroids in the blood and urine of female mice bearing an ACTH
producing pituitary tumor.
Endocrinology 62, 135 - 149.

WAGNER, W.C., R.E. STROHBEHN und P.A. HARRIS (1971):
ACTH, corticoids and luteal function.
J. Anim. Sci. 33, 1163 (abstr.).

WARNICK, A.C., H.D. WALLACE, A.Z. PALMER, E. SOSSA,
D.J. DUERRE und V.E. CALDWELL (1965):
Effect of temepature on early embryo survival in gilts.
J. Anim. Sci. 24, 89 - 92.

YEATES, N.T.M. (1953):
The effect of high temperature on the reproduction in the ewe.
J. Agric. Sci. 43, 199 - 203.

YATES, F. E. und J. URQUART (1962):
Control of plasma concentration of adrenocortical hormones.
Physiol. Rev. 42, 359 - 443.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Heidrich für die Überlassung des Themas herzlich danken.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Professor Dr. Dr. h. c. Witt für die Möglichkeit, an seinem Institut diese Untersuchungen durchzuführen.

Für die vielseitige Unterstützung und Hilfe bei der Durchführung und Abfassung der vorliegenden Arbeit bin ich Herrn Dr. Schilling zu großem Dank verpflichtet.

Lebenslauf

4.2.1942	geboren in Konradsdorf/Schlesien Vater: Dr. Wolff von Rechenberg Mutter: Christine, geb. von Hodenberg
1945	Übersiedlung nach Bad Sooden-Allendorf
1949 bis 1953	Volksschule Bad Sooden-Allendorf
1953 bis 1954	Gymnasium Bad Sooden-Allendorf
1954 bis 1955	Melanchthonschule Steinatal
1955 bis 1964	Gymnasium Bad Sooden-Allendorf
20.2.1964	Abitur
SS 1964 bis WS 1969/70	Studium der Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin
12.1.1970	Tierärztliche Prüfung
30.1.1970	Bestallung als Tierarzt
1970 bis jetzt	Max-Planck-Institut für Tierzucht und Tierernährung Mariensee

